

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°
725

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Simone GERMAIN

Née le 15 mai 1929, à Paris (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1958

**LA CHLOROQUINE
COMME ADJUVANT DANS LE TRAITEMENT
DE LA MALADIE DE HANSEN**

Président : M. F.-P. MERKLEN, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Simone GERMAIN

Née le 15 mai 1929, à Paris (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1958

**LA CHLOROQUINE
COMME ADJUVANT DANS LE TRAITEMENT
DE LA MALADIE DE HANSEN**

Président : M. F.-P. MERKLEN, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOU (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-ptisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
	{ CABROL (C.)	Obstétrique . . .	{ GRASSET (J.)
	{ DEBEYRE (J.)		{ LE LORIER (G.)
	{ OLIVIER (G.)		{ LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique . .	{ GAUTHIER-VILLARS		{ MERGER (R.)
	{ (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>	{ MORIN (P.)	
	{ BUSSER (F.)	{ RAVINA (J.)	
	{ GOUYGOU (Ch.)	{ ROBÉY (M.)	
Bactériologie . .	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Ophthalmologie .	{ BRÉGEAT (P.)
	{ CHRISTOL (D.)		{ DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Orthopédie . . .	{ JUDET (R.)
	{ DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie . .	{ AUBRY (M.)
	{ POLONOVSKI (J.)		{ MADURO (R.)
	{ SCHAPIRA (R.)	Parasitologie . .	{ BRUMPT (L.-C.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)		{ CHABAUD (A.)
	Dermato- Syphiligraphie .	{ DUPERRAT (F.)	Pathologie chirurgicale . . .
{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		{ BARCAT (J.)	
Embryologie . . .	{ COIJARD (R.)	{ BAUMANN (J.)	
	{ N...	{ CAUCHOIX (J.)	
	{ N...	{ DUBOST (C.)	
Histologie	{ CORNET (A.)	{ FAUREL (J.)	
	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>	{ FLABEAU (F.)	
Hygiène	{ DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>	{ GERMAIN (A.)	
	Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.)	
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>	{ LORTAT-JACOB (J.)	
	{ GAULTIER (M.)	{ MATHÉY (J.)	
	{ HADENGUE (A.)	{ OLIVIER (Cl.)	
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)	{ POILLEUX (F.)	
	{ DAVID (M.)	{ THOMERET (G.)	
Neuro-chirurgie		{ VERNE (J.-M.)	
		Pathologie expérimentale . .	{ LOEPER (J.)
			{ MAURICE (P.)

MM.

Pathologie médicale	Boudin (G.)
	Bouvier (J.-B.)
	Bricaire (H.)
	Brissaud (H.)
	Castaigne (P.)
	Conte (M.)
	Derot (M.)
	Domart (A.)
	Lamotte (M.)
	Laroche (C.-P.)
	Macrez (Cl.)
	Milliez (P.)
	Péquignot (H.)
	Perrault (M.)
	Rambert (P.)
	Royer (P.)
	Thieffry (St.)
Pédiatrie	Turiaf (J.)
	Wolfrohm (R.)
	N...
	Joseph (R.)
	Mozziconacci (P.)
	Polonovsky (Cl.)

MM.

Pharmacologie	{	Cheyamol (J.)	<i>pr. s. ch.</i>
		Levy (Mlle J.)	<i>pr. s. ch.</i>
Physiologie . . .	{	Barjéton (D.)	<i>pr. s. ch.</i>
		Parrot (J.)	<i>pr. s. ch.</i>
		Dejours (P.)	
Physique médicale	{	Djourné (A.)	<i>pr. s. ch.</i>
		Gougerot (L.)	
Pneumo- Phtisiologie . .		Kreis (B.)	
Psychiatrie . . .		Pichot (P.)	
Psychiatrie infantile		Michaux (L.)	
Rhumatologie . .		Delbarre (F.)	
Stomatologie . .	{	Cernéa (P.)	
		Chaput (Mme A.)	
Thérapeutique .		Chassagne (P.)	
Urologie		Kuss (R.)	

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique chirurgicale . . .	{	AMELINE (A.)	
		HUGUIER (J.)	
		LÉGER (L.)	
		PADOVANI (P.)	
		ROUX (M.)	
Clinique médicale	{	DREYFUS (Gilbert)	
		HAGUENAU (J.)	<i>pr. s. ch.</i>
		KOURILSKY (R.)	
		MARCHAL (G.)	
Clinique neurologique . .		De SÈZE (S.)	

MM.

Clinique obstétricale . . .	Mayer (M.)
Clinique ophtalmologique	Offret (G.)
Clinique pédiatrique . . .	Laplane (R.)
Clinique psychiatrique .	Baruk (H.)

Secrétaire général de la Faculté M. Morel (J.)
 Secrétaire Mlle Chaintreuil (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur Hahn (A.)
 Conservateur Mlle Goichon (A.)
 Bibliothécaires { Mlles Dumaitre (P.), Laurent (H.),
 Le Noir (G.), Quiévreux (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552210_0010

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F.-P. MERKLEN

Professeur de Pathologie Humorale et d'Immunologie Expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a autorisée à en recueillir les
éléments dans son service de l'Hôpital
Saint-Louis, et nous a fait le grand hon-
neur de la présider.*

*En témoignage respectueux de notre pro-
fonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. RIOU

Médecin des Hôpitaux Coloniaux

Attaché médical au Pavillon de Malte (Hôpital Saint-Louis)

*Qui nous a guidé dans notre travail et
nous a fait bénéficier de sa grande expé-
rience et de ses conseils.*

*Nous le remercions de l'aide qu'il nous
a toujours apportée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. DUCOURTIOUX

Assistant à l'Hôpital Saint-Louis
Médecin-Chef de l'Hôpital Saint-Lazare

*Nous le remercions ici de sa constante
bienveillance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. KOURILSKY

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*En témoignage de notre gratitude pour
l'enseignement précieux et la bonté qu'il
nous a toujours prodigués.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT DIDIER

Chirurgien de l'Hôpital Péan

En témoignage de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR J. BRAINE (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR F.-P. MERKLEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE

MADAME LE DOCTEUR S. KOURILSKY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H.-E. BRISSAUD

MONSIEUR LE DOCTEUR E. BOLTANSKI

MONSIEUR LE DOCTEUR R. DESNOYERS

ET A TOUS NOS AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

*En témoignage de notre reconnaissance
pour leur enseignement bienveillant.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. GRENIER

Médecin de l'Hôpital d'Argenteuil

*En souvenir de l'année passée dans son
service comme Interne provisoire.*

La lèpre constitue depuis les temps les plus reculés un fléau de répartition géographique quasi mondiale. Bien que sa fréquence soit infiniment plus considérable dans les pays chauds, 300.000 cas en Afrique Occidentale Française, 45.000 au Brésil par exemple, elle n'est pas négligeable sous nos climats et la multiplication des échanges internationaux rend cette question très importante même pour un médecin métropolitain, 1.500 cas en France, 4.000 en Espagne pour ne citer que quelques chiffres.

GÉNÉRALITÉS

La thérapeutique d'une affection aussi effroyablement fatale qui depuis la plus haute antiquité a dû faire l'objet de recherches multiples en raison des vastes problèmes humains et sociaux qu'elle soulève, n'a acquis réellement quelque efficacité qu'au XIX^e siècle avec l'huile de chaulmoogra. Encore n'obtenait-on que des statibilisations souvent lentes à survenir, et combien capricieuses et aléatoires.

Puis ce fut l'immense progrès dû aux sulfones, expérimentées à la léproserie de Carville en Louisiane par FAGET et ses collaborateurs en 1941. Mais si importante que soit cette acquisition dans un arsenal thérapeutique jusque-là si réduit, le problème de la lèpre est loin d'être résolu; certes, la plupart des léprologues du monde sont désormais d'accord pour réserver à la sulfone-mère la place prépondérante dans la lutte anti-hansénienne; les dérivés substitués moins toxiques et plus coûteux n'agissent que par la sulfone-mère qu'ils libèrent. et étant de ce fait moins efficaces, nécessitent de plus fortes doses. Le mode de prescription est, lui aussi, assez généralement admis : administration prolongée, 6 jours sur 7, 3 semaines par mois, durant des années, en commençant à faibles doses (30 à 50 mg par jour) pour n'atteindre la dose utile (150 à 200 mg par jour) que très lentement, en trois à dix mois. A côté de la sulfone-mère, les thiosemicarbazones, la streptomycine, *l'hydrazide de l'acide iso-nicotinique* ne semblent être que des médicaments d'appoint, permettant tout au plus le relai thérapeutique dans certains cas d'intolérance aux sulfones, mais loin d'être aussi efficaces.

* *

Mais ces progrès thérapeutiques récents, si importants, ne sont cependant pas à l'échelle de ceux réalisés ces dernières années dans la lutte anti-infectieuse dans son ensemble. Ce « retard » se justifie d'ailleurs sur plusieurs plans : les pays de grande endémie lépreuse

sont presque tous des pays sous-développés où les recherches sont difficiles, les essais et la diffusion thérapeutiques peu réalisables sur des masses peu éduquées disséminées loin des centres hospitaliers, et susceptibles d'échapper à tout contrôle médical durant des mois ou des années. D'autre part, et ceci reste pour l'instant l'écueil majeur, même dans les pays où l'équipement hospitalier permet les travaux, la maladie de Hansen reste encore mystérieuse à bien des égards. Certes, le bacille acido-alcool-résistant décrit par HANSEN, en 1873, est maintenant bien étudié mais malgré une parenté immunologique et bactériologique indiscutable avec le bacille de Koch, il reste impossible dans l'état actuel de nos connaissances de le cultiver ou de l'inoculer à l'animal. Dès lors, toute expérimentation ne peut être qu'humaine et l'on en conçoit le caractère forcément limité et la difficulté.

* *

L'évolution de l'affection est elle-même pleine d'inconnu : vraisemblablement l'état de plus ou moins grande résistance du sujet et la fréquence des contacts dans le jeune âge expliquent, plus que des différences de virulence des bacilles, le mode évolutif si différent, des lèpres lépromateuses ou tuberculoïdes, ou des formes indéterminées; la plupart du temps la positivité ou la négativité des réactions à la lépromine décrites par MITSUDA, vient confirmer cette notion de terrain; mais les caractères immunologiques de cette réaction ne sont pas eux-mêmes clairement définis actuellement.

Enfin, dans le cadre même d'une forme histo-bio-clinique précise, la survenue si fréquente de poussées vient encore compliquer le problème. Dans certains cas, ces poussées semblent être de simples vagues évolutives de l'affection, correspondant peut-être à une multiplication des bacilles ou à une augmentation de virulence, ou à une baisse de résistance du malade, spontanée ou post-grippale, par exemple. Dans ces cas, un traitement plus intense pourrait se justifier tout au moins théoriquement. Dans d'autres cas, la brusquerie de début et les caractères cliniques de la poussée plaident plutôt en faveur d'un mécanisme allergique : ces poussées réactionnelles pourraient être en rapport avec une brusque libération de toxines, en cas de lyse bacillaire intense (comme on a pu en observer dans la fièvre typhoïde lors de l'administration de doses dites de charge de chloramphénicol). La fréquence croissante des réactions depuis l'utilisation de produits efficaces, comme les sulfones, surtout en cas d'augmentation trop rapide des doses, peut faire pencher en faveur de cette hypothèse pathogénique, d'autant plus d'ailleurs que ces réac-

tions coïncident souvent avec des modifications de l'affinité tinctoriale des bacilles ou même leur disparition des frottis. Il faut noter cependant que ces changements d'affinité pour les colorants sont considérés comme un témoignage de dégénérescence bacillaire par la plupart des auteurs, mais comme le passage à une forme de résistance par d'autres, débat que l'impossibilité actuelle de cultiver le bacille de Hansen empêche de trancher. Il est d'ailleurs probable que la pathogénie des réactions n'est pas univoque et que ces divers mécanismes existent, sans que nous sachions encore les différencier vraiment cliniquement ou biologiquement : dans tous les cas, en effet, il est fréquent de trouver des électrophorèses bouleversées avec effondrement des albumines au profit des α_2 et des γ -globulines, et des vitesses de sédimentation considérablement accélérées, sans qu'il semble possible d'en inférer quant au mécanisme de la réaction.

En pratique, ces incertitudes pathogéniques se traduisent devant le malade en poussée par un problème souvent angoissant : doit-on poursuivre ou cesser la sulfonothérapie, et que choisir parmi les divers traitements proposés pour couper cette réaction? La multiplicité des moyens essayés témoignant du caractère irrégulier de leurs effets. Parmi ceux-ci les transfusions préconisées par CONTRERAS, peuvent certes, rendre des services; les dérivés vitaminiques K expérimentés en 1953, à l'hôpital Saint-Louis par le Professeur F.-P. MERKLEN, semblent très souvent utiles et sans dangers, encore que leur efficacité soit variable d'un cas à l'autre [1, 2, 3].

Enfin, en plus de ces problèmes thérapeutiques individuels, un nouveau problème, de masse celui-là, peut se trouver posé à l'avenir : les sulfones qui par leur efficacité et leur coût relativement modeste semble devoir être utilisables pour la lutte anti-hansénienne des pays à haute endémicité, ne risquent-elles pas de se trouver discréditées dans l'esprit de malades non encore éduqués (indigènes notamment), par la fréquence des réactions qu'elles déclenchent? Et la gravité de celles-ci, lorsqu'elles surviennent au cours de traitements ambulatoires surtout, rend l'application de la thérapeutique fort délicate dans les pays où l'immense majorité des lépreux ne peut être hospitalisée. En effet, si dans des conditions hospitalières privilégiées, comme celles dont nous bénéficions au Pavillon de Malte, par exemple, l'emploi de la cortisone ou de ses dérivés pouvait dequies quelques années couper ou freiner des réactions lépreuses graves, au même titre que bien d'autres états inflammatoires, ses dangers en rendent l'utilisation impossible hors de la surveillance médicale; le risque le plus grave étant d'ailleurs le rebondissement réactionnel à l'arrêt de la cortisonothérapie, forçant à la prolonger beaucoup plus longtemps qu'on ne le voudrait. Cette véritable « impasse cortisonique », ainsi

que le prix de revient élevé de tels produits doivent les faire réserver à des cas d'espèce, mais ne permettent pas d'en faire le traitement de masse pourtant si souhaitable.

* *

Dès 1953, les propriétés remarquables de la chloroquine dans le lupus érythémateux (GRUPPER [8]), puis dans diverses collagénoses, avaient fait espérer un résultat dans la lèpre, et plusieurs malades du Pavillon de Malte avaient été soumis à ce traitement durant quelques jours; mais l'absence de résultats, pratiquement complète, l'avait alors fait abandonner. Nous pensons actuellement que cet échec était dû à l'insuffisance des doses administrées, et à la trop brève durée de ces tentatives; nous reviendrons d'ailleurs sur ces points.

Depuis les mois de mai-juin 1957, ces essais ont été repris, d'abord chez des malades du Pavillon de Malte, puis au cours de traitements ambulatoires chez des malades externes, et désormais avec un recul allant de quelques mois à un an, nous pouvons envisager les résultats obtenus chez 20 malades dont nous allons étudier maintenant les observations, afin d'en dégager des conclusions, provisoires sans doute, et d'éventuels projets de recherches [4].

OBSERVATIONS

A. — ARRET PAR LA CHLOROQUINE DE POUSSEES EVOLUTIVES ET REACTIONNELLES INTRIQUEES

OBSERVATION N° 1

R... G. est une jeune Martiniquaise de vingt-quatre ans, atteinte de lèpre lépromateuse en poussée évolutive six semaines après son troisième accouchement; arrivée en France depuis 1953, elle avait présenté depuis le mois de juillet 1954 des taches érythémateuses du visage et des avant-bras, puis au printemps 1956, une obstruction nasale croissante; en juillet 1956, alors qu'elle était enceinte de trois mois, les lésions évoluèrent plus rapidement, s'accompagnant d'infiltration œdémateuse du visage et des membres, et s'intensifièrent au cours de la deuxième moitié de la gestation, tandis qu'apparaissaient de nombreuses nouures sous-cutanées aux membres, au visage et aux lobules des oreilles, des épistaxis fréquentes avec érosions narinaires; dans le même temps survenaient des paresthésies diffuses. Le 13 mars 1957, accouchement normal d'un enfant bien constitué, avec, dit-elle, une amélioration partielle des troubles précités dans les suites de couches immédiates; mais très rapidement, la réapparition des œdèmes, une sévère altération de l'état général, des douleurs osseuses et l'augmentation des nodules au visage entraînèrent enfin la consultation de la malade et son hospitalisation au Pavillon de Malte le 27 avril 1957. A son entrée, le mucus nasal était extraordinairement riche en bacilles de Hansen, la vitesse de sédimentation très accélérée : 102, 123, 135, 147, la formule sanguine médiocre : 2.940.000 hématies et 7.600 leucocytes dont 76 % de polynucléaires, la température entre 37° et 38°, le poids 55 kg. La malade fut mise en traitement par la sulfone-mère en suspension injectable, à doses faibles (0,40 à 0,60 g tous les quinze jours). Mais au début de juin, dès la troisième injection, une violente poussée réactionnelle survint, avec accès de fièvre de type palustre et hypertrophie de la rate; devant un tel tableau malgré l'absence d'antécédents et la négativité des recherches d'hématozoaires, la malade reçut de la chloroquine per os à partir du 6 juin, aux doses quotidiennes de 600, 500, 400, 300, 300 mg, puis à la suite d'un nouveau frisson avec accès fébrile à 40°, elle reçut encore 400 mg par jour pendant huit jours.

Dès le 16 juin, la rate était revenue à son volume normal, tandis que la température ne rétrocedait que plus lentement, parallèlement à l'obstruction nasale. Vers le 10 juillet, l'état général était bien meilleur, la température absolument normale, les œdèmes totalement disparus. Tout en poursuivant les injections de sulfone-mère à doses croissantes, la malade prenait encore de la chloroquine, 300 mg par jour jusqu'au 28 juillet, puis 200 mg jusqu'au 22 septembre et 100 ensuite.

Deux mois après le début de sa poussée réactionnelle, soit au début du mois d'août 1957, il ne restait à cette malade que trois petits nodules de quelques millimètres au lobule de l'oreille droite, et une certaine hyperesthésie plantaire à la marche.

Dès le 9 septembre, les bacilles encore nombreux sur les frottis, devenaient cependant franchement granuleux, fragmentés, leur coloration punctiforme donnant aux globi un aspect de cocci acido-alcool-résistants réunis en grappes. En novembre 1957, les prélèvements donnaient des résultats analogues et le très bon état de la malade permettait de la laisser rentrer chez elle en continuant le même traitement; en novembre 1957, soit six mois seulement après le début du traitement, les prélèvements étaient devenus négatifs. Cet hiver aucun incident n'est survenu, et la malade a reçu régulièrement ses injections de 1,50 g de sulfone-mère toutes les trois semaines en poursuivant la chloroquine, 200 mg par jour, de façon assez capricieuse d'ailleurs.

Actuellement, au début de mai 1958, cet excellent état se maintient, elle n'a plus le moindre nodule ou la moindre tache, ne ressent plus de dysesthésies plantaires depuis déjà plusieurs mois, et supporte fort bien le début d'une quatrième grossesse. Elle tolère la chloroquine sans incidents autres que quelques nausées lorsqu'elle prend les comprimés en dehors des repas, sans avoir plus de vomissements d'ailleurs qu'au cours de ses précédentes gestations. Les prélèvements (mucus nasal et frottis-biopsies du lobule de l'oreille) sont toujours négatifs.

Cette observation est intéressante à plusieurs titres : il s'agissait d'une forme très évolutive, méconnue et donc sans traitement depuis plusieurs années, qui s'est présentée en pleine poussée à la suite d'un accouchement; cette situation déjà sévère s'est trouvée aggravée dès les premières tentatives de traitement spécifique par une violente réaction nettement déclenchée par la sulfone-mère. Or, non seulement la régression de tous les symptômes réactionnels a été obtenue de façon simple, sans arrêter la sulfonothérapie, mais celle-ci a, au contraire, été augmentée assez rapidement, jusqu'à la dose utile de 1,50 g toutes les trois semaines, en moins d'un mois et demi. Après la fin de la réaction, l'amélioration s'est poursuivie, les modifications d'affinité tinctoriale des bacilles sont survenues en trois mois et les frottis sont devenus négatifs en six mois.

La malade pratiquement normale actuellement reste stable malgré une nouvelle grossesse, ce qui est à souligner également.

OBSERVATION N° 2

P... M. est une jeune Guadeloupéenne de vingt-deux ans, en France depuis l'âge de quatorze ans, apprentie en confection; elle semble avoir présenté en 1953, à dix-sept ans, les premiers signes de son affection sous l'aspect de taches dyschromiques du visage et des membres. Mais c'est seulement en avril 1955 qu'elle fut adressée à Saint-Louis pour lépre lépromateuse avec rhinite bacillifère intense. A son entrée, elle présentait d'innombrables nouures dermo-épidermiques noyées dans une infiltration diffuse, boursofflant le visage et les oreilles, les membres, le cou; les mêmes lésions existaient au niveau des muqueuses laryngées entraînant une dysphonie notable, et sur les muqueuses buccales et gingivales.

La réaction de Mitsuda était négative et tous les prélèvements cutanés et muqueux très riches en bacilles.

Mise en traitement par la streptomycine, et des injections de sulfone-mère à doses lentement croissantes, elle fit dès le mois de mai 1955 sa première poussée réactionnelle, hautement fébrile, avec turgescence de tous les éléments cutanés et poly-adénopathies très douloureuses, mais assez bien jugulée en quinze jours par l'arrêt temporaire de la sulfonothérapie et par des injections intraveineuses de vitamine K. En septembre 1955, une dothienenterie sévère vint de nouveau faire interrompre le traitement spécifique dont les doses commençaient tout juste à être augmentées, et fit craindre lors de sa défervescence une agranulocytose, devant une chute rapide des polynucléaires de 60 % à 16 % en quelques jours, pour une leucopénie à 3.400 éléments; puis, alors que tout semblait s'améliorer sous l'influence des traitements hématopoïétiques et de protides, une poussée réactionnelle d'une exceptionnelle violence vint faire suite à cette fièvre typhoïde; poussée à la fois cutanée et générale, avec température entre 39° et 40° pendant quinze jours et névrite cubitale bilatérale et épisclérite droite, ne régressant que lentement, sans subir cette fois d'influence sensible des dérivés vitaminiques K et des anti-infectieux prescrits.

De novembre 1955 à octobre 1956, tout en continuant la streptomycine, un traitement spécifique par 50 à 100 mg par jour de thiosemicarbazone fut relativement supporté, avec des cures discontinues de vitamine K, mais malgré l'absence de fièvre et de poussées franchement caractérisées, cette malade présentait presque de façon subintrante des poussées d'éléments cutanés et sous-cutanés au visage et aux avant-bras, de type habituellement nodulaire, régressifs en quelques semaines tandis que d'autres apparaissaient; leur nature évolutive ou réactionnelle n'était pas absolument démontrée et les frottis restaient très positifs, et la vitesse de sédimentation très accélérée.

Puis, en octobre 1956, survint une nouvelle poussée réactionnelle tout aussi violente que les premières, répondant très mal aux tentatives de traitement vitaminique et à l'arrêt de la thiosemicarbazone, cependant que la streptomycine était poursuivie et associée cette fois au P A S et à l'hydrazide de l'acide isonicotinique. Au début de novembre 1956, cette poussée était toujours aussi intense, et après avoir semblé céder à une petite transfusion, assez mal tolérée d'ailleurs, elle

retrouva toute sa violence pour ne régresser que lentement quinze jours plus tard, laissant la malade très fatiguée.

De décembre 1956 à février 1957, deux essais de reprise de la sulfonothérapie à doses pourtant très faibles entraînèrent des poly-arthralgies assez semblables à une maladie de Bouillaud, malgré de multiples traitements adjuvants. L'état cutané de la malade ne se modifiait guère, infiltration et nouures étant pratiquement aussi importantes qu'en 1955.

Au début de mars 1957, une nouvelle réaction grave avec poly-adénopathies et apparition de nouveaux éléments sur les muqueuses, algies intenses et diffuses, température oscillant entre 40° et 41° certains soirs, fut cette fois provoquée par une tentative de reprise de la thiosemicarbazone, médicament qui, en 1956, avait pourtant été relativement bien toléré; il fallut près d'un mois de traitements anti-infectieux, sédatifs, antihistaminiques et 8 injections de sang frais pour en venir à bout. Malgré la négativation des sécrétions nasales, les frottis-biopsies du bras et du lobule de l'oreille montraient encore de très nombreux bacilles, à affinité tinctoriale cependant légèrement altérée. En dépit de la mauvaise tolérance thérapeutique de cette malade, la sulfone-mère fut de nouveau tentée en injections, à doses progressivement croissantes, assez bien tolérée cette fois, réserve faite de poussées nodulaires sans signes généraux, dans les jours qui suivaient les injections. Mais malgré cette apparence de calme et une discrète reprise de poids, l'état de la malade ne s'améliorait toujours pas : le visage restait infiltré, semé de nouures plus ou moins profondes, surtout dans sa moitié inférieure; les membres étaient sans changements notables.

C'est alors que le 15 juillet 1957, devant les résultats obtenus chez d'autres malades, il fut décidé de soumettre cette jeune fille à un traitement par la chloroquine; elle reçut des doses quotidiennes de 600 mg per os pendant deux jours, 500 mg pendant trois jours, 400 mg pendant quatre jours, 300 mg pendant douze jours, et 200 durant les mois suivants. Les injections de sulfone furent poursuivies toutes les trois semaines, élevées progressivement jusqu'à 1,20 g, et la streptomycine arrêtée après un total de 218 g.

Très vite une transformation devint évidente : pendant quelques jours, les nodules cutanés et les nouures hypodermiques semblèrent devenir plus nets par fonte de l'infiltration dans laquelle ils étaient jusqu'alors noyés, puis, au cours des semaines suivantes, leurs contours devinrent flous tandis qu'ils s'affaissaient progressivement. Dès le mois d'octobre 1957, soit deux mois et demi après l'introduction de la chloroquine dans son traitement, cette malade avait un visage pratiquement normal, où seule la palpation décelait encore quelques nodules comme des grains de plomb. L'amélioration des membres s'était faite simultanément, et sans une teinte légèrement bleutée, cyanotique, des téguments du visage et des avant-bras, la malade aurait pu sembler normale à première vue. Cette coloration était d'ailleurs due à des troubles vaso-moteurs plus qu'à une cyanose ou à une pigmentation, et disparaissait presque totalement en dehors des émotions ou des changements brusques de température.

Fin septembre, une grippe discrète resta sans retentissement sur cette évolution favorable, et actuellement en mai 1958, l'amélioration se poursuit encore. Depuis cet hiver, la malade a repris son travail en ville sans la moindre fatigue anormale,

les prélèvements ont tous été négatifs depuis le mois de septembre 1957, la formule sanguine est correcte dans son ensemble, exception faite de la tendance granulopénique persistante (30 à 40 % de polynucléaires). Quant au visage, compte tenu d'une certaine pigmentation ethnique et des légers troubles vaso-moteurs résiduels, il peut être considéré comme normal désormais.

La malade vient d'ailleurs de quitter totalement le Pavillon de Malte, poursuivant en ville son traitement : sulfone-mère en injections de 1,20 à 1,50 g toutes les trois semaines, et la chloroquine per os 200 à 300 mg chaque jour.

Dans le cas de cette jeune Martiniquaise, nous sommes surtout frappés du fait que pendant près d'un an et demi, elle ne put recevoir qu'un traitement spécifique très réduit et discontinu en raison de sa susceptibilité très grande et de la gravité de ses poussées réactionnelles. Puis, alors même qu'elle semblait supporter des doses, d'ailleurs encore faibles, de sulfone, le caractère évolutif de son affection restait net, (absence d'amélioration et fréquence de poussées cutanées). La chloroquine a nettement déclenché l'amélioration clinique et la négativation des frottis, dont la survenue si rapide en deux mois et demi, rend bien peu probable l'hypothèse d'une coïncidence. Notons d'ailleurs, que les sulfones bien mieux tolérés ont été dès lors données à doses efficaces.

* *

B. — ARRET PAR LA CHLOROQUINE DE VIOLENTES POUSSES REACTIONNELLES

1) CHEZ HUIT MALADES, LES POUSSEES AVAIENT UNE NETTE DOMINANCE CUTANÉE

OBSERVATION N° 3

L'enfant G... P. est un jeune Eurasien dont la lèpre fut découverte en 1953 à Saïgon, alors qu'il était âgé de huit ans, mais dont le traitement fut interrompu après quelques mois par son évacuation sur la métropole, et ne fut repris qu'en septembre 1955 par la sulfone-mère par voie buccale. Il présentait alors des lésions cutanées disséminées du visage et des membres, qui, avec une réaction de Mitsuda négative et des recherches négatives de bacilles, étaient en faveur d'une forme de lèpre indéterminée.

Une première poussée réactionnelle survint en mai 1956 jugulée en quinze jours par la δ -cortisone dans l'hôpital de province où était cet enfant; mais malheureusement son départ en juillet 1956 dans un orphelinat vint de nouveau interrompre le traitement jusqu'en septembre 1956, où une très violente poussée

réentraîna l'hospitalisation : état général très alarmant, température élevée, arthralgies et adénopathies généralisées, macules hyperesthésiques et lépromes diffus des membres et du visage. Un essai de traitement par la δ -cortisone, 20 mg par jour, associé à de faibles doses de sulfone et à des injections de streptomycine entraîna une amélioration partielle permettant de réduire la δ -cortisone à 15, puis 10 mg quotidien; mais après une stabilisation relative d'une quinzaine de jours avec ce traitement, la température s'éleva de nouveau et une poussée tout aussi violente débuta, sous traitement, et malgré l'augmentation de la δ -cortisone jusqu'à 30 mg par jour.

C'est alors que l'enfant fut transporté au Pavillon de Malte, l'interruption du traitement cortisonique durant les heures de voyage entraînant d'ailleurs, une exacerbation extraordinaire de tous les symptômes. Dès lors, et pendant près de huit mois, ce jeune malade a présenté un état réactionnel presque continu, avec poussées cutanées lépromateuses généralisées, état général inquiétant, avec température oscillant par périodes de quelques jours à quelques semaines entre 39° et 40°, adénopathies pseudo-phlegmonneuses et douleurs névralgiques dans les membres.

La thérapeutique était difficile et particulièrement décevante, streptomycine 0,50 g tous les deux jours, injection de 0,40 g de sulfone-mère toutes les trois semaines, divers antibiotiques, sédatifs et dérivés vitaminiques K et B1, associés à la δ -cortisone. Devant l'inefficacité de ces médications, des essais de relais par d'autres dérivés cortisoniques et par l'ACTH furent tentés, sans intérêt réel; et toute tentative de réduction de la δ -cortisone était aussitôt suivie de rebondissement réactionnel, obligeant à maintenir celle-ci entre 20 et 10 mg, rarement entre 10 et 5 mg par jour, et malgré ses inconvénients de plus en plus sensibles : arrondissement du faciès, prise excessive de poids, de 26 à 31, puis 33 kg au printemps 1957. En mars-avril, une nouvelle tentative de réduction de la δ -cortisone entre 5 et 1 mg par jour sembla devoir être mieux tolérée à l'aide de 9 injections de 15 cm³ de sang frais intra-musculaire, puis de 125 cm³ intraveineux. Mais en mai, survint une poussée violente analogue aux précédentes, ne cédant que très lentement et très mal pour reprendre plus grave encore au début de juin 1957 avec température désarticulée, oscillant entre 37°5 et 40° chaque jour, vastes plaards hyperhémisés et hyperalgiques sur le visage tuméfié, le tronc et les membres, adénopathies très douloureuses, douleurs cubitales et tibiales postérieures atroces, bilatérales, éminence thénar et pouce droits très sensibles.

Et c'est alors, que, le 15 juin 1957, cessant totalement la δ -cortisone et la streptomycine, on donna à cet enfant 400 mg de chloroquine per os les 15 et 16 juin, 300 mg les cinq jours suivants, en poursuivant les injections de 0,40 g de sulfone toutes les trois semaines. Dès le 19 juin, la température descendait en lysis régulier, avec amélioration parallèle de l'état général et début de régression des signes cutanés.

Le 23 juin, après un total de 2,40 g de chloroquine en huit jours, l'apyrexie était totale, les manifestations articulaires et ganglionnaires avaient disparu, les éléments cutanés s'étaient affaîsés et desquamaient finement, à peine douloureux au contact; dès l'arrêt de la δ -cortisone, l'enfant avait littéralement fondu, ne pesant plus que 27 kg; mais en quinze jours, avec la réapparition de l'appétit et

la transformation de l'état général, le poids remontait cette fois réellement à 32,500 kg. La chloroquine étant poursuivie aux doses quotidiennes de 200 mg du 22 au 30 juin, 150 mg du 1^{er} au 7 juillet, puis 100 mg durant les mois de juillet et août, l'enfant reçut régulièrement ses injections de sulfone, avec persistance de son bon état général, température rigoureusement stable et effacement régulier des taches, sans que jamais la moindre dose de cortisone ne fût désormais nécessaire.

Au mois de septembre, la dose quotidienne de chloroquine fut réduite à 50 mg avec le même résultat, mais au début d'octobre l'apparition de quelques éléments érythémateux de la face, de la main droite et de la cuisse gauche, sans signes généraux, fit remonter la dose à 300 mg; leur disparition en quelques jours permit de réduire à 200 mg par jour la chloroquine, et le bon état de l'enfant fit porter les doses de sulfone-mère à 0,45, puis 0,60, toutes les trois semaines, tandis que la chloroquine n'était plus donnée qu'à raison de 100 mg par jour.

Le 4 décembre, trois jours après une injection de sulfone-mère portée pour la première fois à 0,75 g, survint une poussée réactionnelle avec réapparition de plaques hyperhémées au visage, puis aux membres, et ascension thermique à 40°-39°, vitesse de sédimentation encore à 8, 22, 113; mais leucocytose à 14.000 éléments dont 63,5 % de polynucléaires.

Durant huit jours, la chloroquine fut élevée à 500 mg par jour (en deux injections intra-musculaires de 200 mg et 1 comprimé de 100 mg) : l'évolution semblait dissociée, et malgré une fièvre persistante et des algies intenses, les éléments cutanés s'affaissaient nettement et desquamaient vers le septième jour. Puis, en quarante-huit heures survint brusquement la défervescence thermique, et bien que la formule sanguine montrât encore 36.000 leucocytes avec 90,5 % de polynucléaires, la chloroquine fut ramenée à 400 mg pendant deux jours, puis cessée devant la présence dans les polynucléaires de grosses granulations toxiques sur lesquelles nous reviendrons.

Néanmoins, durant un mois et demi, l'amélioration se poursuivait régulièrement et tout semblait rentré dans l'ordre, l'enfant supportant ses injections de 0,60 g de sulfone sans incident. Ce n'est qu'au début de février 1958, qu'une poussée analogue aux précédentes, brutale et violente, avec placards hyperhémés et même furonculoïdes du visage et des membres, adénopathie inguinale gauche très douloureuse, algies intenses et diffuses et température élevée, fit de nouveau prescrire la chloroquine, en l'associant à des injections d'acide para-amino-benzoïque par voie intraveineuse [4]. En huit jours, la régression totale des symptômes fut acquise, seules les taches du visage gardant encore, bien que totalement affaissées, une coloration rouge-violacée, qui ne s'est atténuée que très lentement. Au décours de cette dernière poussée, la formule montrait 19.000 leucocytes dont 84 % de polynucléaires (sans anomalies tinctoriales, cette fois), et l'enfant, bien que pâle et amaigri, était beaucoup moins fatigué qu'à la fin des poussées précédentes.

Actuellement, début mai 1958, cet état se maintient remarquablement stable : l'enfant est très gai, mange bien, accomplit son travail scolaire et joue sans plus de fatigue qu'un enfant sain. Seule, une légère coloration rosée marque encore au visage l'emplacement des placards les plus congestifs lors de la dernière poussée, coloration d'origine vaso-motrice qui disparaît presque complètement lorsqu'il reste au calme. Sa dernière formule sanguine est pratiquement normale : 3.950.000 hématies, 6.400 leucocytes dont 56,5 % de polynucléaires.

De cette très longue observation, plusieurs points méritent d'être dégagés et tout d'abord la sévérité du cas : en état réactionnel presque continu durant les huit premiers mois de son séjour au Pavillon de Malte, nécessitant l'administration quotidienne de 10 à 20 mg de δ -cortisone. L'impossibilité où l'on était, non seulement de suspendre ce médicament, mais même d'en réduire la dose journalière au-dessous de 5 à 10 mg, malgré les inconvénients graves qu'il commençait de présenter, et ceci malgré les tentatives d'utiliser pour le relayer les adjuvants habituels. Et contrastant avec cette situation sombre, le caractère véritablement spectaculaire de l'amélioration dès l'administration de chloroquine en juin 1957, alors même que l'on supprimait brusquement et totalement le traitement cortisonique.

Depuis dix mois que dure le traitement sulfone-chloroquine, certes l'enfant a présenté deux poussées réactionnelles, dont la première presque certainement déclenchée par l'augmentation peut-être un peu rapide de la sulfonothérapie, alors qu'il ne recevait plus qu'une dose de chloroquine nous semblant actuellement insuffisante. Mais ces poussées pourtant sévères l'ont été beaucoup moins que les précédentes et surtout ont été bien plus rapidement régressives, laissant l'enfant en meilleur état général qu'il n'était l'année dernière, par exemple. Et alors qu'il n'avait reçu jusqu'en juin que des doses très faibles et discontinues de sulfone, il reçoit depuis sa stabilisation de juin, une dose efficace en rapport avec son poids.

Il doit, d'ailleurs, partir incessamment en convalescence en poursuivant son traitement ambulatoire.

OBSERVATION N° 4

G... G., originaire de la Martinique, âgé de vingt-trois ans, fut traité dans son pays, de 1949 à 1953, pour une lèpre lépromateuse à manifestations très discrètes d'ailleurs; puis, se croyant guéri, il cessa tout traitement et, c'est seulement en septembre 1956 qu'il vint consulter au Pavillon de Malte pour une rechute datant de quelques mois, avec infiltration lépromateuse du visage, alopecie de la queue des sourcils et lésions ulcérées de la jambe gauche, richement bacillifères, et s'accompagnant d'œdèmes bilatéraux et de traînées de lymphangite.

Le mucus nasal était lui aussi très positif et le traitement fut repris par la sulfone-mère en injections toutes les trois semaines, aux doses croissantes de 0,45, 0,75 et 1,10 g, bien supportées au début, mais provoquant en octobre 1956 une poussée réactionnelle fébrile nécessitant l'hospitalisation. Les dérivés vitaminiques K et divers anti-infectieux amenèrent une amélioration franche mais transitoire, suivie de reprise réactionnelle en décembre 1956, qui céda enfin assez rapidement. Et jusqu'au mois de mai 1957, le malade sembla tolérer ses injections de sulfone, 1,50 g toutes les trois semaines, malgré la survenue fréquente de nodules et de

nouures des membres et du visage, sans signes généraux, et régressifs en deux à cinq jours; néanmoins sa vitesse de sédimentation restait très accélérée : 113, 122, 126, 135, et l'hémogramme montrait 12.000 leucocytes dont 67 % de polynucléaires neutrophiles et 6 % d'éosinophiles.

En mai 1957, une poussée thermique discrète fut stoppée par l'administration de 2 g par jour de rovamycine et de vitamine K durant quelques jours, puis reprit très brutalement au début de juin, deux jours après son injection de sulfone, avec éruption de nombreux éléments disséminés et très douloureux, les uns furonculoïdes, les autres en placards turgescents et hyperhémisés; l'électrophorèse était complètement perturbée : pour un chiffre satisfaisant de protides totaux, les albumines ne représentaient que 35,5 % et les γ -globulines 38 %, tandis que la formule sanguine ne montrait plus que 6.400 leucocytes, dont 68 % de polynucléaires neutrophiles et 5 % d'éosinophiles.

Il fut alors décidé de soumettre ce malade à la chloroquine, au sixième jour de cette violente réaction, en cessant la vitamine K apparemment sans action, aux doses quotidiennes de 600, 500 et 300 mg les trois premiers jours, puis 400 par la suite jusqu'au 23 juin. Dès le 16 juin, soit après dix jours de cette thérapeutique, la régression de tous les symptômes était totale, acquise progressivement dès le deuxième jour, en lysis régulier. Les doses de chloroquine furent ramenées à 300 mg par jour jusqu'au 7 juillet, 200 mg jusqu'au 14 et 150 ensuite.

Mais le 12 août, neuf jours après une injection de sulfone, survint une nouvelle poussée, identique à la précédente, mais cédant cette fois dès le troisième jour à l'augmentation immédiate des doses de chloroquine à 600 mg par jour pendant une semaine; la régression totale fut acquise en quelques jours au prix d'une légère cyanose des régions les plus atteintes au visage; le malade semblait de nouveau stabilisé lorsque le 28 octobre, deux jours après son injection de sulfone, il refit une poussée aussi sérieuse : la chloroquine qui était diminuée à 200 mg par jour depuis déjà vingt jours fut remontée à 600 mg, avec semblait-il une absence quasi complète de résultat; or, une infirmière ayant retrouvé les comprimés, le malade avoua ne les avoir pas pris (sans raison d'ailleurs) et le passage à la voie intra-musculaire suffit à entraîner la sédation spectaculaire de la poussée en quarante-huit heures. La voie orale fut reprise dès le 7 novembre à la même dose, puis aux doses quotidiennes de 500 mg pendant six jours, 400 mg jusqu'au 15 décembre et 300 mg ensuite, assez bien acceptée par le malade cette fois, à l'exception d'un léger état nauséux transitoire.

Le 25 janvier 1958, le mucus nasal était devenu négatif et les frottis-biopsies d'un nodule de l'avant-bras étaient très pauvres en bacilles très granuleux (deux bacilles sur une lame). La bonne tolérance de la sulfonothérapie fit essayer à cette époque une administration discontinue de la chloroquine, 600 mg per os deux fois par semaine, mais en raison du caractère de ce malade, il est difficile de dire s'il les a réellement pris; et le 17 février 1958, survint une nouvelle poussée, neuf jours après l'injection de sulfone, peu fébrile mais avec de nombreux nodules aux membres et au visage, évoquant l'érythema nodosum léprosum; l'hémogramme montrait 12.400 leucocytes dont 64 % de polynucléaires neutrophiles et 8,5 % d'éosinophiles, la vitesse de sédimentation était à 118, 125, 131, et la poussée céda lentement avec 1.000 mg de chloroquine par jour pendant trois jours (600 mg en deux injections intra-musculaires et 400 mg per os), puis

600 mg seulement les trois jours suivants, et 300 ensuite, associés à 2 g de rovamycine par jour pendant deux semaines. En dix jours environ le retour à l'état antérieur était obtenu, et depuis, ce malade continue, avec probablement des omissions volontaires fréquentes, ses prises de 200 mg per os de chloroquine tous les jours, et ses injections régulières de sulfone, 1,50 g toutes les trois semaines. Si ce n'était l'apparition de temps à autre de quelques nodules apyrétiques des membres ou du visage, il serait actuellement assez bien; néanmoins une électrophorèse montre encore des albumines abaissées, mais une légère diminution des γ -globulines; le bilan hépatique est assez médiocre mais la possibilité d'une parasitose intestinale n'est pas exclue (qui pourrait d'ailleurs expliquer une moins bonne action de la chloroquine [15]); il est difficile d'en incriminer la thérapeutique. Les frottis pratiqués au mois de mai 1958 étaient toujours négatifs pour le mucus nasal et très faiblement positifs pour un nodule cutané, avec des bacilles rares et très peu colorés.

Au total, chez ce malade atteint de lèpre lépromateuse depuis 1949 et dont le traitement spécifique fut interrompu pendant trois ans, si le bénéfice thérapeutique n'a pas été aussi saisissant que dans le cas du malade précédent, il n'a cependant pas été négligeable : il tolère mieux des doses suffisantes de sulfone lorsqu'il ne néglige pas de prendre sa chloroquine, et lorsqu'il fait une poussée réactionnelle, ce médicament permet d'en venir à bout en moins de huit à dix jours en élevant simplement la dose quotidienne, et sans jamais avoir à interrompre la sulfonothérapie. De plus, l'amélioration d'ensemble est nette, le visage s'est peu à peu désinfiltré et a retrouvé une morphologie et une mobilité normales; seuls persistent encore les petits nodules déjà signalés et la teinte légèrement cyanotique des téguments. Enfin, soulignons la régression rapide également sur le plan bactériologique.

OBSERVATION N° 5

P... E. est un Guadeloupéen de vingt-neuf ans traité en 1953 à l'Institut Pasteur de Fort-de-France pour une lèpre lépromateuse, et qui négligea ensuite tout traitement. Une poussée évolutive à manifestations essentiellement cutanées, avec anesthésie superficielle et rhinite bacillifère intense le conduisit en France fin février 1955. Il fut alors hospitalisé et traité au Pavillon de Malte jusqu'en janvier 1956, puis à partir de ce moment poursuivit son traitement sulfoné sans incident en ville, menant une vie normale et ayant repris du travail.

Mais au mois de novembre 1957, quelques jours après la fin d'une grippe, débuta une poussée réactionnelle très sévère : température à 40° et même plus, asthénie extrême, courbatures, et en trente-six heures, apparition de très nombreux placards infiltrés, tuméfiés, violacés, au niveau du dos, du visage et des membres; en quelques heures, les premiers éléments apparus présentèrent en leur centre des décollements phlycténoïdes comparables à des brûlures, mais ne

contenant aucune sérosité. La biopsie pratiquée au niveau d'un élément du dos montra de très nombreux bacilles. Dès son admission, deux jours après le début de la poussée, le malade reçut 600 mg de chloroquine (en deux injections intramusculaires quotidiennes de 300 mg), puis les quatre jours suivants la même dose par les voies orale et intra-musculaire associées. Dès le troisième jour, la température descendit très rapidement pour être absolument normale au cinquième jour. En même temps, la transformation clinique était nette : le malade dès le troisième jour ne souffrait plus, seul le contact appuyé au niveau des éléments cutanés, était douloureux et ceux-ci se modifiaient de façon étonnamment rapide : au bout de quarante-huit heures de ce traitement, ils avaient cessé d'augmenter et le troisième jour, au réveil du malade, étaient déjà franchement affaissés et moins colorés; au cinquième jour, ne persistait que l'aspect violacé atténué, les phlyctènes avaient disparu ainsi que l'infiltration. Courbatures, asthénie et douleurs du début avaient également disparu, à l'exception d'une discrète hypersensibilité du nerf cubital gauche (sans modifications objectives à l'examen). Le mucus nasal était négatif et au seizième jour, le malade quittait le Pavillon de M lte, reprenant son travail un mois seulement après le début de la poussée. Le traitement spécifique qui avant la réaction était réalisé par des injections de sulfone-mère toutes les trois semaines fut remplacé à sa sortie par la voie buccale, 100, 150 et 150 mg par jour pour les trois premières semaines, tout en poursuivant la chloroquine aux doses quotidiennes de 600 mg pendant seize jours, puis 500 et 400 mg.

Au cours des mois suivants, son état général et cutané s'est maintenu parfaitement stable, le traitement très bien supporté, et seule persistait une légère teinte cyanotique au niveau des anciennes plaques phlycténoïdes. La chloroquine est arrêtée depuis le mois de mars (par le malade lui-même) et la sulfone-mère seule poursuivie à raison de 150 mg, six jours sur sept, trois semaines par mois. En mai 1958, seul le frottis-biopsie d'une cicatrice du dos a montré quelques bacilles très granuleux.

Cette observation est particulièrement démonstrative de la rapidité d'action de la chloroquine sur une poussée à début franc, chez un malade antérieurement en bon état général, et la stabilité des résultats ainsi acquis, puisque ce malade a repris son travail et sa vie normale en un mois, sans la moindre rechute à l'arrêt du médicament.

OBSERVATION N° 6

R... Y. est un homme de cinquante-six ans d'origine française, qui, peu de temps après son retour de Guyane où il venait de passer vingt-deux ans fut hospitalisé en province pour des troubles trophiques des orteils; le diagnostic de lèpre lépromateuse étant posé, il fut adressé au Pavillon de Malte où l'on notait dès l'entrée l'existence de nodules disséminés au visage et aux membres, réalisant un aspect presque léonin, de taches dyschromiques et achromiques du thorax, des troubles sensitifs diffus à type essentiellement d'hyperesthésie, et des

ulcérations multiples des orteils. Le mucus nasal était anormalement riche en bacilles, qui sur certaines lames couvraient des plages entières, semblables à des flaques de colorants; les frottis-biopsies d'un nodule du bras étaient également très riche en globi typiques.

L'état général était très médiocre et la température subnormale. Le traitement fut entrepris par des injections de sulfone-mère toutes les trois semaines, assez rapidement élevée à la dose de 1.50 g; associée à des cures de vitamine K intraveineuse. Pendant les dix mois qui suivirent, l'état du malade se modifia peu : certes, les ulcérations des orteils cicatrisèrent lentement, mais le visage restait infiltré, figé. Par analogie avec des malades déjà traités, mais sans qu'aucun fait intercurrent n'y ait conduit, ce malade fut soumis à la chloroquine per os à partir du 22 octobre 1957, aux doses quotidiennes de 600 mg pendant douze jours, puis de 500 mg; à cette époque, le malade fut victime de l'épidémie de grippe qui sévissait, et durant quelques jours sa température resta voisine de 38° avec enchifrènement, encombrement pulmonaire et courbatures; néanmoins, le 5 novembre, il reçut son injection de sulfone, et le 9 novembre, très brutalement, éclata une violente poussée réactionnelle portant la température à 39-40°, tandis que naissaient de multiples nouures sous-cutanées aux membres et au visage. En même temps, les deux nerfs cubitiaux, très douloureux, s'hypertrophiaient, et atteignaient le volume de deux crayons. L'apparition de cette réaction chez un malade en cours de traitement à doses assez élevées de chloroquine depuis déjà trois semaines surprenait, et une enquête menée dans l'entourage du malade révélait en réalité que celui-ci ne l'avait pas absorbée, ou de façon très inconstante; aussi le 12 novembre reçut-il, en plus des 3 ou 400 mg qu'il disait avoir déjà pris le matin, 600 mg par voie intra-musculaire, dose qui fut renouvelée les deux jours suivants. Dès le 14, soit après six jours de réaction, et trois jours d'administration certaine de chloroquine, la température amorçait un lysis la conduisant à la normale en trois jours, cependant que les atteintes cubitales et les nouures sous-cutanées régresaient rapidement. Le malade ayant promis d'être plus raisonnable, la voie orale fut de nouveau employée pour la chloroquine, à doses dégressives jusqu'à 400 et 300 mg par jour. L'injection de 1,50 g de sulfone le 27 novembre n'entraîna cette fois aucun incident, et le malade stabilisé quant à cette poussée réactionnelle s'améliora dès lors très franchement : en quelques semaines, le visage qui restait stationnaire depuis dix mois malgré le traitement sulfoné, perdit peu à peu son aspect figé, et la peau dans les régions sous-palpébrales, notamment, retrouva ses plis naturels, modification surtout nette lorsque le malade parlait ou souriait. Une discrète cyanose s'installa cependant, qui mêlée au teint déjà « terreux » et pâle de ce malade lui confère un aspect assez curieux. En décembre 1957, l'amélioration de l'état général s'affirmait et avec une franche reprise de l'appétit, le gain pondéral fut dès lors de 6 kg en deux mois. Une nouvelle grippe, assez légère d'ailleurs, n'eut aucune conséquence fâcheuse et fin février 1958, les frottis-biopsies cutanées et le mucus ne montraient plus que de rares bacilles isolés et présentant des affinités tinctoriales très modifiées.

Le départ en convalescence, tout en poursuivant les injections de 1,50 g de sulfone toutes les trois semaines et la prise orale quotidienne de 300 mg de chloroquine, fut décidé le 24 février. Depuis, le malade n'a présenté aucun incident.

Chez ce malade, il semble y avoir eu, non seulement un effet abortif très net sur une poussée réactionnelle post-grippale qui pourtant s'annonçait violente mais un effet sensible également sur l'évolution de la lèpre elle-même; les progrès cliniques et bactériologiques furent plus grands en deux mois de traitement mixte par sulfone et chloroquine qu'au cours des dix mois précédents.

D'autre part, l'observation de ce malade fait bien ressortir la nécessité d'obtenir un certain seuil dans l'absorption de la chloroquine, car malgré le caractère capricieux et insuffisant des prises orales de ce malade pour ce produit, il est certain qu'elles n'étaient pas nulles, et ceci est à rapprocher des échecs obtenus en 1953 avec des doses trop modestes. Le seul fait de recourir durant quelques jours à la voie intramusculaire ayant suffi à transformer complètement la situation.

OBSERVATION N° 7

Ng... S. fut rapatrié d'Oran où il était militaire en novembre 1945, pour une lèpre lépromateuse ayant vraisemblablement débuté trois ans plus tôt dans son pays d'origine, l'Indochine. Malgré le traitement classique à cette époque (sulfone et huile de chaulmoogra), ce malade de vingt-huit ans constitua entre 1945 et 1946 de très gros troubles neurologiques et trophiques : anesthésie complète à tous les modes, aux quatre membres, hypertrophie très douloureuse des nerfs cubitaux, avec atrophie importante des deux mains et rétraction en griffe, steppage bilatéral et mal perforant plantaire gauche, kératite bilatérale avec nodules cornéens multiples et nombreux lépromes des paupières; mais en dehors d'une tache hyperchromique de l'épaule gauche, il ne présentait pratiquement pas de lésions cutanées. C'est seulement en 1948 que de nombreux nodules apparus en quelques semaines aux avant-bras et aux jambes se nécrosèrent et s'éliminèrent durant des mois, laissant de multiples cicatrices.

De 1948 à 1950, l'adjonction d'anthiomaline au traitement sulfoné et à l'huile de chaulmoogra améliora un peu le malade, mais laissa sans changement ses troubles nerveux et son mal perforant, de plus en plus profond. En 1949, une grippe déclencha une nouvelle vague évolutive de l'affection et une ostéite sévère de l'avant-pied gauche vint compliquer le mal perforant. En 1950, devant l'absence d'amélioration malgré l'adjonction de streptomycine et de PAS au traitement déjà existant, l'amputation de l'avant-pied fut décidée, sous couvert d'antibiotiques et de thiosemicarbazone. Celle-ci fut poursuivie et tolérée jusqu'en 1951 où une nouvelle poussée réactionnelle post-grippale obligea à l'interrompre. En 1952, une nouvelle réaction vint encore aggraver l'état de ce malade. Mais cette fois, bien que les frottis aient encore montré des bacilles abondants et en globi, tant dans le mucus nasal que dans les fragments cutanés prélevés, les affinités tinctoriales commençaient à se modifier, certains bacilles devenant granuleux.

De 1952 à 1954, le malade reçut des injections régulières de sulfone-mère associées à de nombreux adjuvants (antibiotiques, vitamines, etc...). Et depuis 1954

son état se maintenait sans changement notable, avec toutefois des remaniements successifs au niveau de son moignon d'amputation, siège de fistulisations multiples et d'ulcérations. Les séquelles neurologiques sévères mais peu évolutives le confinant au lit de façon quasi constante.

Fin avril 1958, alors qu'il n'avait plus présenté depuis des années d'éléments cutanés notables, une poussée s'annonça durant quelques jours par des douleurs cubitales, et brusquement, mais sans signes généraux, de nombreux nodules sous-cutanés et cutanés modérément inflammatoires réapparurent aux avant-bras, tandis que le moignon d'amputation était le siège d'une nouvelle poussée d'ostéite.

Du 23 au 28 avril, la chloroquine fut prescrite aux doses quotidiennes per os de 600 mg, puis de 500 mg jusqu'au 4 mai, et 400 ensuite. En même temps, le malade recevait de l'extencilline et des injections de vitamine K intraveineuse, tout en poursuivant normalement ses injections de sulfone. Très vite, en moins d'une semaine, les éléments cutanés n'étaient plus perceptibles, et le malade retrouvait son état antérieur.

L'ancienneté du cas et le faible recul de l'adjonction de chloroquine dans son traitement, et l'association d'autres médicaments adjuvants rendent difficile une interprétation exacte des résultats. Il semble néanmoins y avoir eu un effet favorable sur les éléments cutanés dont la régression fut cette fois beaucoup plus rapide et plus parfaite que celle des poussées antérieures.

OBSERVATION N° 8

M. G... G. est un Français parti au Tchad à l'âge de trente-quatre ans, et qui y a vécu, tantôt en ville tantôt en brousse, de 1945 à 1955 sans le moindre incident. Mais au mois de septembre 1955, sans raison apparente, il se sentait de plus en plus fatigué et souffrait d'élançements dans les pieds, rattachés alors à une artérite et traités comme tels sans preuve formelle. En octobre 1955, des taches cuivrées, considérées comme mycosiques apparurent sur le thorax, et le mois suivant furent suivies de quelques petits nodules; les fourmillements s'accroissaient aux membres inférieurs, avec perte de la sensibilité thermique puis tactile, et envahissaient fin novembre le territoire cubital gauche. En même temps, le malade accusait une baisse d'acuité visuelle notable à droite (l'œil gauche n'avait déjà que 3/10 d'acuité depuis un accident en 1928). Durant l'hiver 1955-1956, les troubles s'aggravèrent et les activités habituelles du malade lui semblaient de plus en plus difficiles à accomplir. Mais ce fut seulement au cours de ses vacances en France en février 1956, que le diagnostic de lèpre lépromateuse fut porté, (richement bacillifère) et que le malade fut hospitalisé au Pavillon de Malte, le 28 février 1956. Outre, les troubles précités, on constatait alors une rhinite importante et une hyperhémie conjonctivale d'apparition récente; la réaction de Fernandez était positive mais celle de Mitsuda négative, de même que la cuti-réaction à la tuberculine. Le visage était infiltré diffusément, et il souffrait énormément de névralgies des membres inférieurs et dans les territoires cubitaux, surtout à gauche où le nerf avait le volume d'un crayon. La vitesse de sédimentation était à 22, 50, 60, 102, et la formule sanguine normale.

Le traitement fut institué en début de mars 1956 par la sulfone-mère par voie buccale, à raison de 50 mg par jour, puis 80 mg la troisième semaine, associée à des vitamines K et B1. L'amélioration des signes cutanés commença assez rapidement, réserve faite de l'apparition fin mars d'un élément bulleux, riche en bacilles, à la base du cinquième doigt gauche. Au mois d'avril 1956, les sulfones furent injectées à doses croissantes et l'amélioration cutanée se poursuivait, le visage n'était plus infiltré et presque normal; cependant, les cubitaux restaient gros et douloureux, et le malade se plaignait toujours de vives douleurs dans les membres inférieurs. Cet état se maintenant sans changement, le malade fut autorisé à rentrer se soigner chez lui en octobre 1956, malgré des frottis encore positifs au niveau de l'oreille. Or, le 20 décembre 1956, sans changement appréciable sur le plan clinique, les frottis s'avéraient négatifs, mais huit jours plus tard survenait une brusque poussée réactionnelle, avec nouures nombreuses aux membres et recrudescence des douleurs; les diverses thérapeutiques essayées restèrent sans effets notables sur la poussée qui ne régressa que lentement en plusieurs semaines.

Au mois de février 1957, le malade allait un peu mieux et la biopsie au niveau d'une cicatrice cutanée montrait encore quelques bacilles fragmentés et granuleux; la sulfone-mère fut poursuivie à raison de 1,50 g intra-musculaire tous les vingt et un jours, et malgré la persistance d'une vitesse de sédimentation encore élevée à 35, 69, 84, 110, et d'une leucocytose à 13.000 éléments dont 77 % de polynucléaires, le malade rentra de nouveau chez lui. Les algies cubitales et tibiales postérieures et les paresthésies superficielles persistaient, et le 25 mai survint une nouvelle et violente poussée réactionnelle, généralisée, cutanée, névritique et fébrile, réentraînant l'hospitalisation; l'hémogramme montrait alors 3.980.000 hématies et 10.600 leucocytes avec 84,5 % de polynucléaires, la vitesse de sédimentation était à 83, 91, 99, 110. Le traitement sulfoné ne fut pas interrompu et une transfusion de 250 cm³ de sang frais jugula assez bien cette poussée, qui reprit toutefois aussi violente le 12 juin, sans que cette fois la transfusion fut d'un secours quelconque; le malade souffrait beaucoup, perdit 3 kg en quelques jours et ne s'améliora que lentement après reprise du traitement vitaminique K à partir du 17 juin; la sulfone fut poursuivie par voie buccale, 100, puis 150 mg par jour. Vers le 10 juillet, le malade, qui souffrait encore, se sentait néanmoins bien mieux, retrouvait sa force musculaire, ne présentait plus que quelques petits nodules aux membres, évoluant assez capricieusement et les dysesthésies s'amendaient partiellement aux membres inférieurs; seul le territoire cubital gauche restait sans changement. Durant tout l'été 1957, le malade retourné chez lui resta stationnaire, supporta sa sulfonothérapie per os 200 mg par jour, fit plusieurs cures de vitamine K et B1, et ne se plaignait que de recrudescences algiques le soir, gênant son sommeil.

Fin octobre 1957, l'apparition de quelques éléments cutanés fit entreprendre une cure de chloroquine aux doses quotidiennes de 600 mg pendant cinq jours, 400 mg pendant sept jours, 300 mg pendant neuf jours. Or, après une régression rapide des éléments avec le début de ce traitement, une poussée réactionnelle survint, alors que le malade prenait encore 300 mg de chloroquine : des placards violacés, chauds, indurés des cuisses ayant fait songer à une surinfection streptococcique, il reçut durant huit jours de la terramycine intra-musculaire sans résultat

et cessa alors sulfone et chloroquine; les placards cutanés très douloureux se généralisaient, une orchite droite relativement peu douloureuse survint avec adénopathies inguinales vivement sensibles, et le 20 décembre, le malade fut envoyé de nouveau au Pavillon de Malte, extrêmement fatigué, tachycardique et dyspnéique, avec une anémie à 2.980.000 hématies et 30.000 leucocytes, chiffres qu'il n'avait jamais atteints au cours de ses plus violentes poussées. Le lendemain de son arrivée, une efflorescence de petits éléments nodulaires durs et douloureux sous la peau des coudes et des avant-bras faisait évoquer la possibilité de petits névromes superficiels, puis perdirent le lendemain leur limitation et leur mobilité; l'anémie s'aggravait rapidement : 2.400.000 hématies, et resta inchangée malgré une transfusion de 250 cm³ qui, par contre, entraîna la chute thermique en quarante-huit heures. La chloroquine fut de nouveau prescrite à raison de 600 mg par voie intra-musculaire pendant six jours. L'évolution semblait nettement dissociée : malgré une apparence de stabilisation thermique entre 37°2 et 37°8, le malade faisait chaque soir un bref clocher à 38-39° avec recrudescence des algies (diverses étiologies infectieuses furent d'ailleurs envisagées et éliminées). Mais l'amélioration cutanée fut franche dès les premiers jours du traitement : les placards beaucoup moins colorés s'affaissaient régulièrement en commençant en leur centre, et desquamaient finement. Le 29 décembre, six jours après sa reprise, la chloroquine fut ramenée à 500 mg par jour et la sulfone-mère reprise à raison de 100 mg per os, selon le rythme habituel. Malgré une rhinite infectieuse banale, les prélèvements restèrent négatifs et l'état du malade était alors satisfaisant. Du 6 au 13 janvier 1958 fut faite une tentative de remplacement de la chloroquine par la quinacrine à doses dégressives, mais une légère rechute thermique et cutanée fit reprendre la chloroquine. La formule sanguine se réparait lentement : 3.440.000 hématies et 12.000 leucocytes. Malgré 600 mg de chloroquine chaque jour du 18 au 28 janvier, l'effet sur la température était peu net, mais cette fois encore l'affaïssissement et la desquamation des éléments cutanés furent obtenus en quelques jours. A partir du 28 janvier, l'état du malade étant assez satisfaisant, il reçut seulement durant quelques jours vitamine K et acide para-amino-benzoïque, et sans des recrudescences vespérales des algies et une poussée discrète d'iritis, il aurait pu être considéré comme stabilisé. A partir du 11 février, la sulfonothérapie fut recommencée à doses croissantes atteignant 100 mg par jour per os, au bout de trois semaines, tandis que tous les adjuvants thérapeutiques antérieurement prescrits étaient peu à peu supprimés (coramine, glucose, acide para-amino-benzoïque, vitamines K et B1). La vitesse de sédimentation descendait régulièrement (28, 59, 101), la formule sanguine s'améliorait, et la chloroquine fut recommencée à partir du 3 mars aux doses quotidiennes de 600 mg pendant quatorze jours, 500 mg pendant sept jours et ensuite 400, tout en élevant à 150, puis 200 mg la dose quotidienne de sulfone. Le 28 mars, le malade rentrait chez lui, dormant et mangeant beaucoup mieux, ne souffrant qu'un peu le soir, avec un état oculaire, cutané et hématologique satisfaisant. Tous les prélèvements étaient cette fois négatifs. Des nouvelles reçues, le 3 mai, nous apprenaient que le malade va toujours très bien, souffrant encore un peu le soir de temps en temps, assez bien calmé par les antalgiques habituels, mais les paresthésies ont disparu aux membres inférieurs; il a cessé la chloroquine depuis le 15 avril et poursuit seulement la sulfone-mère à raison de 200 mg par jour, bien tolérée.

Ce malade atteint de lèpre lépromateuse faisait déjà au début de son traitement des poussées réactionnelles, mais c'est surtout au moment où ses bacilles devinrent granuleux que furent observées les plus fortes réactions, particulièrement décevantes dans leur thérapeutique; un fait semblait plaider chez lui contre l'utilité de la chloroquine : la survenue d'une réaction alors même que le malade venait de faire sa première cure de ce médicament. Mais il semble y avoir eu, en réalité, une première phase de régression rapide de la poussée débutante fin octobre, et recrudescence franche lorsque les doses étaient déjà réduites; on peut se demander, si la chloroquine avait été immédiatement augmentée et non supprimée comme elle l'a été en province, avant l'arrivée du malade à Saint-Louis, si la poussée n'aurait pas été bien plus rapidement stoppée. En effet, son administration lors de l'admission du malade au Pavillon de Malte, après déjà un mois d'évolution sévère, a eu un résultat net sur l'évolution des éléments cutanés; la température et les algies se sont montrées plus rebelles. On peut, d'autre part, se demander si les nombreux antalgiques absorbés par le malade ne venaient pas entraver l'action de la chloroquine [14].

Il faut souligner que la chloroquine n'a eu aucun effet défavorable, et que l'anémie s'est corrigée malgré la reprise de ce médicament alors que le malade n'avait pas trois millions d'hématies.

Chez deux autres malades, la chloroquine a été utile, en cours de poussée réactionnelle lors de la disparition bacillaire chez l'un, et chez l'autre sur un état réactionnel apyrétique dans une lèpre tuberculoïde. Ces malades seront cependant étudiés plus loin : (obs. n^{os} 15 et 19).

2) CHEZ TROIS MALADES LES RÉACTIONS ÉTAIENT A NETTE DOMINANCE NÉVRITIQUE

OBSERVATION N^o 9

R... G. est un Antillais de vingt-quatre ans, atteint de lèpre lépromateuse, traité dans son pays d'origine depuis l'âge de douze ans pour des poussées évolutives nodulaires du visage et des membres. Arrivé en France, en 1951, il fut régulièrement traité, mais présenta en fin d'année 1952 des nodules ulcérés rebelles de la lèvre supérieure, de l'avant-bras gauche et du genou droit, ainsi qu'une rhinite bacillifère intense et des douleurs dans les membres; puis après une période de stabilisation relative, il fut hospitalisé en juin 1953 pour une poussée cutanée généralisée importante : macules hyperchromiques de l'hypochondre droit et du dos, nodules multiples des avant-bras, des cuisses et du visage, avec présence de

très nombreux bacilles dans les frottis-cutanés et le mucus nasal. Un traitement par sulfone-mère associé à l'ACTH, puis au PAS entraîna une très lente régression des nodules. En novembre 1953, il fut transféré au Pavillon de Malte où seule la sulfone-mère fut poursuivie à raison de 1,50 g tous les quatorze jours, sans résultat notable, puis associée à des injections intraveineuses de vitamine K qui amenèrent une nette sédation des douleurs.

En février 1954, son état restait stationnaire, la réaction de Mitsuda était toujours négative et l'examen histologique toujours typique de lèpre lépromateuse. Le 15 mars 1954 survint une violente poussée réactionnelle avec efflorescence diffuse de lésions cutanées de tous types (érythème noueux et érythème polymorphe) avec douleurs très vives généralisées, température élevée à 40° et altération marquée de l'état général. Malgré vitamines et antihistaminiques, son état s'aggravait au début d'avril. 300 mg de cortisone entraînèrent alors la défervescence thermique en vingt-quatre heures avec disparition des douleurs et amélioration de l'état général; mais par la suite, les doses étant progressivement réduites, dès qu'on tentait de descendre au-dessous de 100 mg par jour, tous les éléments réactionnels réapparaissaient, aussi intenses qu'au début, et ceci jusqu'au mois d'août 1954 où la cortisone, malgré une augmentation des doses, ne put cette fois juguler une nouvelle reprise réactionnelle; le 14 août, une dyspnée intense et la découverte d'un épanchement séro-fibrineux pleural bilatéral firent interrompre la cortisone, tandis que la température s'élevait à 41° et qu'en peu de jours s'installait une expectoration riche en bacilles de Koch, la radio ne montrant d'ailleurs que des opacités pleurales des bases; la cuti fut alors trouvée extrêmement positive, un traitement par streptomycine et isoniazide, puis, celui-ci étant mal toléré, par streptomycine et P A S, fit progressivement tomber la température et négativa l'expectoration en moins de deux mois, tandis que l'état général se transformait. Au mois d'octobre 1954, deux mois après cet épisode, les radios ne montraient plus qu'un aspect cicatriciel, s'améliorant lentement par la suite, et en mars 1955, il ne restait plus que de gros festons diaphragmatiques et un comblement du cul-de-sac gauche. Bien que la vitesse de sédimentation fût encore élevée, le malade abacillaire et considéré comme stabilisé quittait le Pavillon de Malte en avril 1956. Sur le plan hansénien, cette tuberculose probablement favorisée par la cortisonothérapie prolongée, n'avait eu heureusement aucun retentissement fâcheux, et les poussées réactionnelles s'étaient, au contraire amendées, peut-être sous l'effet du traitement streptomycinique (*).

Depuis 1956, le malade poursuivait son traitement en ville, tout en menant une activité quasi normale, prenant 100 à 125 mg de thiosemicarbazone par jour, les sulfones ayant été interrompus à cause d'une albuminurie transitoire; et aucun incident ne fut signalé jusqu'en novembre 1957. Le 4 novembre, s'installa brusquement une forte angine, avec état grippal sévère, épistaxis, température à 40°; de plus, le malade signalait une douleur épидidymaire droite sans modification objective. Puis, le 6 novembre, apparut brusquement une névrite cubitale intense, surtout à gauche, où le nerf, hypertrophié et horriblement douloureux, était noyé dans une périnévrite comblant la gouttière olécrânienne, l'ensemble

(*) L'observation de ce malade fut d'ailleurs publiée [5 et 7].

étant aussi gros qu'une éminence thénar; à droite, le nerf cubital gros comme un crayon était également très douloureux, mais sans périnévrite.

Trois cents mg de chloroquine et 10 mg de δ -cortisone furent prescrits le premier jour, et 600 mg et 15 mg le lendemain. En quarante-huit heures, la sédation très franche des douleurs incita à poursuivre la chloroquine seule aux doses quotidiennes de 500 mg pendant cinq jours et 400 ensuite. Cinq jours après le début de ce traitement, le cubital droit avait retrouvé son volume antérieur et le gauche avait régressé des 3/4. Les sulfones furent alors reprises à petites doses, 50, 75, puis 100 mg par jour durant les trois semaines suivantes. Le 16 novembre, soit douze jours après le début de l'angine et dix jours après celui de la réaction, le malade avait retrouvé son état initial, cubital droit normal, cubital gauche indolore mais encore gros comme un index : la chloroquine fut réduite aux doses quotidiennes de 300 mg, puis 200 mg; et 150 mg de sulfone étaient parfaitement tolérés. Un essai de substitution de quinacrine à la chloroquine sembla suivi d'une légère reprise de la névrite cubitale gauche, que 300 mg de chloroquine firent de nouveau céder, et le malade stabilisé sortit du Pavillon de Malte pour passer l'hiver sans le moindre incident; la sulfonothérapie fut seule poursuivie (après un mois de chloroquine à doses dégressives). Du 15 au 19 mars 1958, quelques algies cubitales sans modifications objectives firent envisager la reprise de la chloroquine lorsque très brutalement le 24, un épisode fébrile grippal réentraîna l'hospitalisation du malade à Saint-Louis. La chloroquine fut prescrite par prudence par voie intramusculaire à raison de 600 mg par jour pendant six jours. Il est d'ailleurs vraisemblable qu'il ne s'est agit que d'un épisode grippal isolé, sans poussée réactionnelle, et en quatre jours, une éruption morbilliforme probablement médicamenteuse, la fièvre et les algies du début avaient totalement disparu. La sulfonothérapie interrompue six jours fut reprise (100 mg, puis 150 mg par jour) sans incident, et la chloroquine par voie orale fut diminuée peu à peu à 300 mg par jour, et associée à une cure de vitamine K. Le 31 mars 1958, soit après une semaine seulement d'hospitalisation, le malade parfaitement stabilisé, rentrait chez lui, et cet excellent état se maintient depuis.

Même si nous ne retenons comme poussée réactionnelle que celle de novembre 1957, le résultat de l'administration de chloroquine a été particulièrement satisfaisant chez ce malade : régression en dix jours d'une violente poussée névritique et péri-névritique, et ceci de façon durable, chez un malade dont les poussées réactionnelles anciennes avaient nécessité une cortisonothérapie prolongée, avec comme rançon une tuberculose bilatérale heureusement guérie, mais qui rendait fort peu souhaitable la reprise de l'hormonothérapie.

OBSERVATION N° 10

K... L. est un jeune Algérien de vingt-cinq ans, en France depuis l'âge de dix-neuf ans et qui fut hospitalisé au Pavillon de Malte en septembre 1953, un an après son arrivée, porteur d'une lèpre lépromateuse avec névrite cubitale bilatérale; les

premiers troubles semblent d'ailleurs remonter à l'été 1952. (Notons, d'autre part, que son père était hansénien et est récemment décédé.) Lors de son admission, il était en cours de poussée évolutive spontanée violente, survenue avant tout traitement, hypertrophiant les deux nerfs cubitaux, le droit surtout, de la taille d'un gros crayon, extrêmement douloureux tant spontanément qu'à la moindre tentative d'examen; dans les territoires cubitaux, la sensibilité (tactile et thermique) était totalement abolie à droite, partiellement conservée à gauche. Divers essais de traitement de cette poussée initiale, par la vitamine K, les antihistaminiques et l'isoniazide, puis une vaccination par le BCG n'entraînèrent que des résultats partiels et très instables; peu à peu l'état général s'altérait, la température oscillait toujours sans qu'aucun foyer infectieux ne le justifîât et une insomnie rebelle était due aux douleurs intenses. Quant à la thérapeutique sulfonée, elle était bien difficile à établir et à supporter. Les frottis-biopsies et le mucus nasal étaient riches en bacilles groupés en globi typiques, et la réaction de Mitsuda était négative.

Ce malade est un de ceux chez qui un premier essai de chloroquine fut tenté en 1953 durant quelques jours au mois de novembre, à doses très vite dégressives, 600, 500, 400, puis 100 mg entraînant une chute thermique, nette mais transitoire, tandis que la névrite ne semblait pas influencée. Ce traitement fut alors abandonné au profit de la corticothérapie, dont l'effet s'avéra par contre spectaculaire : 300 à 200 mg de cortisone par jour améliorèrent nettement la névrite, normalisant la température, et faisant disparaître les rares éléments cutanés nodulaires que présentait ce malade au début. De plus, la cortisone lui permit de tolérer des doses lentement croissantes de sulfones; et, durant sept mois, le malade véritablement esclave de la cortisone qu'il ne pouvait supprimer sans voir reprendre brutalement ses névrites, régla lui-même ses doses, au minimum indispensables, pour supporter ses douleurs et pouvoir dormir. Mais l'état de ses nerfs cubitaux restait objectivement le même.

En avril 1954, malgré la poursuite de ce traitement cortisonique, pratiquement aux mêmes doses, s'ébaucha une rétraction en griffe bilatérale au niveau des quatrièmes et cinquièmes doigts, plus marquée à droite, assez peu influencée par une tentative de relai de la cortisone par l'ACTH, et l'adjonction de vitamines K et B1, suivie de 15 séances d'ionisation. La cortisone commençait à présenter de sérieux inconvénients et tandis que l'on tentait sa réduction progressive, la chloroquine fut de nouveau essayée, du 23 avril au mois d'octobre 1954 aux doses quotidiennes de 600 mg, 500 mg, 400 mg et 200 mg ensuite. A partir du 14 mai, la cortisonothérapie fut supprimée malgré l'augmentation régulière de la sulfonothérapie. Et jusqu'au mois d'août 1955, l'état du malade resta inchangé, souffrant tous les soirs, plus ou moins bien calmé par les antalgiques usuels et plusieurs cures de vitamine K; mais l'état général restait médiocre, les cubitaux toujours gros comme des crayons et horriblement douloureux à l'examen, la légère griffe stationnaire.

Puis très brutalement, en août 1955, survint une violente poussée réactionnelle à la fois générale, fébrile, névritique et péri-névritique obligeant à réinterrompre les sulfones. Streptomycine et vitamine K entraînèrent une légère amélioration, mais en décembre, une tentative de réintroduction des sulfones provoqua une poussée de névrite, et cette fois, force fut de recourir de nouveau au dérivé corti-

sonique, immédiatement efficace mais qui s'imposa désormais durant vingt-deux mois sans interruption possible; comme traitement spécifique seule la streptomycine était tolérée, un essai de thiosemicarbazone déclencha une poussée malgré la cortisone, et les sulfones ne purent être réintroduites très prudemment qu'en septembre 1956, soit après un an d'interruption.

Et durant ces vingt-deux mois, si le malade avec 30 à 25 mg de δ -cortisone par jour en 1956, puis 10 à 15 mg en 1957, semblait relativement calme, ne souffrant que le soir, ses nerfs cubitaux étaient toujours très gros et atrocement douloureux à l'examen; et son état général restait très médiocre; la moindre tentative de diminution de la δ -cortisone au-dessous de ces doses était immédiatement suivie d'une franche exacerbation des symptômes, avec extension des névrites aux plexus cervicaux superficiels et aux nerfs tibiaux postérieurs; et malgré la bonne volonté du malade n'en prenant que le strict minimum, la δ -cortisone était responsable d'une rétention hydrique de plusieurs kilos, avec faciès cushingoïde et vergetures sur les fesses, apparus peu à peu.

Divers adjuvants, transfusions, vitamine, phénylbutazone restèrent sans effet et ne permirent pas de relayer la cortisonothérapie.

En juillet 1957, une brève tentative de chloroquine fut abandonnée, et ce n'est réellement que le 23 septembre 1957, malgré le manque de confiance du malade découragé par les tentatives antérieures, que la chloroquine fut vraiment introduite dans son traitement. Pendant deux semaines, il en reçut 600 mg par jour, d'abord par voie intra-musculaire, puis par la voie orale, puis 400 mg pendant deux jours et de nouveau 600 mg pendant quelques jours. Or, à partir du 1^{er} octobre, ce malade qui ne pouvait suspendre vingt-quatre heures la δ -cortisone sans souffrir atrocement, n'en prit plus du tout. Certes, le soir, il souffrait encore, mais calmé par 1 g à 1,50 g d'aspirine alors qu'auparavant, il résistait à des doses invraisemblables d'antalgiques. La sulfonothérapie fut rapidement élevée par voie orale à 100, 150 et 200 mg par jour (en trois semaines) et courant octobre le soulagement était si net que l'aspirine elle-même ne fut plus qu'inconstamment nécessaire; au mois de novembre 1957, l'amélioration était encore plus franche, le malade bien que souffrant toujours un peu le soir était beaucoup plus détendu, souriant, dormant mieux, et malgré une chute de poids spectaculaire à l'arrêt de la δ -cortisone, l'état général était bien meilleur. Objectivement, la transformation était aussi nette : le malade qui jusque-là redoutait tout examen, ne souffrait pratiquement plus à la palpation de ses nerfs dont le volume diminuait.

Malgré un léger état de congestion hépatique (déjà accusé par le malade dans ses antécédents) qui fit diminuer la chloroquine à 200 mg par jour et la sulfonamide à 100 mg, l'amélioration se poursuivit en décembre. En janvier 1958, une sinusite intercurrente resta sans conséquence sur cette évolution, les nerfs cubitaux peu douloureux avaient retrouvé le volume de deux petits crayons fins et beaucoup plus souples qu'avant, et la légère griffe cubitale semblait même s'atténuer. Une tentative d'administration discontinue de la chloroquine deux jours par semaine coïncidant avec une discrète poussée au niveau du cubital droit et du plexus cervical superficiel droit, ce médicament fut de nouveau prescrit à raison de 1 g, le 25 février (voies orale et parentérale associées), puis 600 mg et très vite 200 mg par jour, suffisant à tout faire rentrer dans l'ordre.

Actuellement, en mai 1958, ce malade stabilisé a repris des cours en ville et mène une vie quasi normale au Pavillon de Malte, sa formule sanguine est normale : 4.140.000 hématies et 6.600 leucocytes dont 54 % de polynucléaires. L'état de ses cubitaux reste sans changement depuis des mois et seul un bilan hépatique médiocre incite à lui faire un traitement hépato-protecteur et à le surveiller régulièrement. Sulfone et chloroquine sont poursuivies aux mêmes doses que précédemment.

Pour résumer la longue histoire de ce malade, il faut surtout souligner qu'après avoir vécu vingt-deux mois sans pouvoir interrompre la cortisone ou ses dérivés, il n'en eut désormais plus jamais besoin depuis l'institution du traitement par la chloroquine. De plus, il supporte depuis lors une sulfonothérapie à doses enfin efficaces, et ceci sans incidents d'intolérance. Enfin, l'amélioration objective est tout aussi franche, l'état de ses nerfs cubitaux s'est considérablement amélioré depuis huit mois, et à aucun moment de son évolution ils n'ont été aussi bien qu'actuellement; le malade étend d'ailleurs un peu mieux les deux derniers doigts.

OBSERVATION N° 11 (*)

P... J. est originaire de la Guadeloupe où il a vécu jusqu'en 1955; âgé de vingt-cinq ans, il est alors venu en France pour y travailler, et sans que rien ne semble suspect dans ses antécédents, son affection a brusquement débuté le 20 décembre 1956 par une poussée de névrite cubitale droite : en quelques heures, la gouttière olécrânienne avait été comblée par une tuméfaction fusiforme de la taille d'une grosse amande, déjà très douloureuse et qui se révélait à un examen doux et attentif être le nerf cubital lui-même, hypertrophié et présentant plus haut au bras des renflements moniliformes en grains de chapelet; en quelques jours, le coude devint le siège d'un œdème inflammatoire, le nerf était noyé dans une réaction périnévritique intense, et les douleurs étaient atroces, irradiant à l'avant-bras, au poignet et aux deux derniers doigts.

Au début de janvier 1957, la douleur gagnait la région axillaire droite, le plexus cervical droit était palpable et très sensible, de même que le sciatique poplité droit. Plusieurs recherches de bacilles restèrent négatives, tant dans le mucus nasal que dans la sérosité obtenue par ponction de la tuméfaction cubitale droite et dans un filet du plexus cervical prélevé par biopsie; la vitesse de sédimentation était franchement accélérée à 60, 89, 101, 117; la réaction de Mitsuda négative.

Malgré un début de traitement sulfoné extrêmement prudent à raison de 0,40, 0,40, 0,75, 1,10 g toutes les trois semaines, le nerf cubital droit restait très douloureux et très gros, l'état général s'altérait avec sueurs profuses malgré l'absence de fièvre, le malade dormait très mal et avait maigri de 6 kg en quelques semaines.

(*) Observation déjà partiellement publiée [6].

Mais à cette époque, sa sensibilité superficielle et sa forme musculaire étaient encore normales; puis très vite, au mois de janvier 1957, le territoire cubital droit perdit sa sensibilité cependant que la force d'extension des doigts devenait très faible à droite. Et en février, alors que l'atrophie progressait à la main droite, et que le pouce droit perdait presque complètement sa forme d'extension, le cubital gauche s'hypertrophiait à son tour et devenait très douloureux, toutefois moins que le droit. Puis après une discrète amélioration cubitale transitoire, une nouvelle poussée vint hypertrophier également les sciatiques poplités externes surtout à gauche, avec douleurs vives irradiant jusqu'à la malléole.

En même temps, le nerf cubital gauche devenait aussi gros que le droit; une ébauche de rétraction en griffe s'amorçait au cinquième doigt à droite et malgré des injections intraveineuses de vitamine K, le malade souffrait énormément. Le 27 mars, une injection de 25 cm³ de sang frais le soulagea considérablement en 1 h; malheureusement cette rémission fut brève et huit jours plus tard le malade souffrait autant et faisait de plus une poussée papuleuse des avant-bras avec œdèmes des mains, température vespérale à 38° et exacerbation de sa névrite cubitale.

Cette fois, les injections de sang frais restèrent totalement inefficaces et le malade qui, jusque-là avait refusé l'hospitalisation fut admis fin avril 1957 à Saint-Louis. Tout en poursuivant 1,50 g de sulfone injectable toutes les trois semaines, il reçut 5 transfusions de 250 cm³ de sang frais à raison d'une par semaine, avec une nette amélioration des cubitaux régressant au volume de crayons ordinaires, et moins douloureux.

Mais le 19 juin, quarante-huit heures après la dernière transfusion, survint une nouvelle poussée de névrite, assez peu influencée par une tentative de chloroquine de 4 jours (400, 300, 600 et 500 mg per os). Le 24 juin, les douleurs extrêmement intenses firent prescrire de la δ -cortisone, 30, puis 20 mg par jour : en quatre jours, l'amélioration fut franche et les doses quotidiennes ramenées à 15, puis 10 mg; le 6 juillet, la δ -cortisone fut arrêtée mais malgré la reprise de la chloroquine, tous les symptômes s'exacerbant de nouveau, force fut de recourir encore à la cortisonothérapie. Et de juillet à septembre 1957, le malade ne put s'en passer, mais très raisonnable réglait lui-même la dose au minimum indispensable, de l'ordre de 5 mg chaque soir; l'état de ses cubitaux restait stationnaire, gros comme des crayons, très durs et très douloureux. Au mois d'octobre, la chloroquine fut de nouveau tentée aux doses quotidiennes de 600 mg la première semaine, 500 mg la suivante, 400 mg les quatorze jours suivants, et 300 mg ensuite, sans cesser les injections de sulfone, mais en espaçant nettement les prises de δ -cortisone, dont 5 mg suffisaient désormais à calmer le malade pour deux ou trois jours.

L'amélioration était également sensible sur le plan objectif : les cubitaux n'avaient plus que la taille de minces crayons, moins douloureux à l'examen et plus souples. La chloroquine fut alors remplacée pendant quelques jours par la quinacrine dans l'espoir d'en relayer l'action. Cette fois, le malade se passa totalement de δ -cortisone, tandis que les cubitaux régressaient encore, n'ayant plus que le volume d'une grosse aiguille à tricoter à droite et d'un

très petit crayon à gauche. La chloroquine fut recommencée, 200 mg par jour, puis élevée en décembre devant une légère reprise des douleurs. Mais malgré 600 mg durant quelques jours, le malade fut de nouveau obligé de reprendre 5 à 10 mg de δ -cortisone chaque soir et fin décembre, souffrait intensément malgré de multiples antalgiques et vitamines B1, maigrissait, en refusant cette fois encore l'hospitalisation. Ce n'est que devant l'hypertrophie de nouveau très importante de ses cubitaux, gros comme le pouce à gauche et la recrudescence des douleurs au début de janvier 1958 qu'il fut réhospitalisé : très amaigri, souffrant atrocement et ne dormant pas, subfébrile, il prenait 10 à 15 mg de δ -cortisone, reçut une transfusion le 4 janvier sans résultat. Les cubitaux étaient stationnaires, la branche antérieure du radial comme une aiguille à tricoter à droite, à peine palpable à gauche mais horriblement douloureuse, les sciatiques poplités externes et les plexus cervicaux participaient également à la poussée. La vitesse de sédimentation à 46, 75, 110 et la leucocytose à 8.200 éléments dont 56 % de polynucléaires neutrophiles et 12,5 % d'éosinophiles.

Durant les quatre premiers jours de son hospitalisation, la chloroquine fut administrée par voie intra-musculaire, 600 mg par jour, et avec les sédatifs sembla entraîner une légère amélioration, mais ne put éviter de recourir aux dérivés cortisoniques, 20 mg par jour pendant une semaine; l'amélioration fut alors assez rapide, avec retour du sommeil, gain pondéral de 1 kg, amélioration de l'appétit, diminution des douleurs et régression du volume des nerfs. La chloroquine poursuivie alors par voie buccale était bien tolérée, 600 mg par jour pendant quarante jours, puis 500 mg pendant trente-quatre jours, cependant que le dérivé cortisonique était peu à peu diminué à 15, 10, puis 5 mg.

Divers adjuvants furent tentés dans le but d'améliorer la force d'extension très diminuée aux deux mains : vitamine E locale, acide para-amino-benzoïque et streptomycine (à la place de la sulfonothérapie momentanément suspendue), et de l'androstanolone pour aider la reprise pondérale et améliorer l'électrophorèse (les protides totaux furent ainsi remontés de 76,5 à 83,4 g par litre, avec une légère amélioration du rapport Alb/Glob.)

Le 4 avril 1958, à sa sortie, le malade gardait une gêne à l'exécution des mouvements précis des doigts, due à ses troubles de la sensibilité superficielle plus qu'à une insuffisance motrice, et se retrouvait sur le plan neurologique dans l'état antérieur à cette poussée. Il poursuivait en ville son traitement (streptomycine deux fois par semaine, chloroquine 400 mg par jour et 5 mg de dérivé cortisonique, associés aux adjuvants déjà cités). Mais après avoir repris son travail le 13 avril et essayé de supprimer lui-même la cortisonothérapie le 3 mai, une nouvelle poussée d'hypertrophie douloureuse du cubital gauche vint l'obliger à la reprendre, à raison de 20 à 30 mg de δ -cortisone par jour.

Dans le cas particulièrement décevant de ce malade, après avoir semblé agir et avoir entraîné une régression partielle des douleurs au mois d'octobre, lui permettant d'espacer la cortisonothérapie, la chloroquine sembla dépourvue d'efficacité malgré la prolongation

des fortes doses durant des semaines. Il est difficile de dire si en son absence l'évolution aurait été la même ou plus grave encore, mais nous considérons ce cas comme le seul « échec » de cette série.

Notons d'ailleurs, que les hautes doses d'antalgiques, pyramidon et autres, absorbés par le malade ont peut-être entravé l'action de la chloroquine [14].

* *

C. — UTILITE DE LA CHLOROQUINE DANS LE TRAITEMENT EN DEHORS DES POUSSEES REACTIONNELLES

OBSERVATION N° 12

Mme S... Y. est une Guyanaise de quarante et un ans, qui depuis 1941 a quitté son pays d'origine et voyagé successivement en A O F, en Afrique du Nord, avant de venir vivre dans le Nord de la France, et il est assez difficile de retrouver avec certitude l'époque et le mode de début de son affection. C'est probablement en 1947 devant la constatation de taches plus claires sur la jambe droite que le diagnostic de lèpre fut soulevé pour la première fois, et sur la découverte de bacilles dans le frottis-biopsie, un traitement chaulmoogrique fut entrepris.

Le mucus nasal et la réaction de Mitsuda étaient négatifs, et à partir de 1948. la malade qui ne se plaignait de rien à cette époque cessa tout traitement jusqu'en 1951 où une sulfonothérapie progressivement croissante fut instituée per os, jusqu'à 175 et 200 mg par jour, diminuée ensuite en raison d'une anémie modérée mais rebelle.

En mai 1956, cette malade, dont le Mitsuda était entre temps devenu positif et qui ne présentait que ses taches hypochromiques de la jambe droite, cessa de nouveau tout traitement et toute surveillance, jusqu'au mois d'août 1956 où elle fut hospitalisée en province pour un épisode fébrile à début brusque, avec douleurs dans les régions olécrâniennes et dans les jambes, courbatures lombaires; la malade ayant caché ses antécédents, le diagnostic de rhumatisme infectieux fut envisagé, une colibacillose découverte alors fut également traitée, ainsi qu'une syphilis ancienne de découverte sérologique. Puis la malade rentra chez elle, et c'est seulement en janvier 1957 que le diagnostic fut de nouveau envisagé (que la malade cachait toujours d'ailleurs), devant la reprise des douleurs aux avant-bras et aux jambes, sans modifications nettes des nerfs, mais avec un step-page bilatéral constitué à bas-bruit fin décembre 1956.

Tous les prélèvements pratiqués étaient négatifs, un traitement chaulmoogrique fut institué sans certitude absolue, d'ailleurs apportée en quelques jours par le déclenchement d'une violente poussée réactionnelle avec algies diffuses le

long de tous les trajets nerveux, céphalées, et très rapidement hypertrophie des cubitaux, des sciatiques poplités externes et des tibiaux postérieurs. En même temps la force diminuait très vite dans les extenseurs des doigts et aux membres inférieurs, et la malade, confinée au lit, ne pouvait même plus tricoter ou se peigner.

Dans les semaines suivantes, tandis que les troubles neurologiques régressaient légèrement aux membres inférieurs, la sensibilité superficielle s'altérait dans les territoires cubitaux, en même temps que s'ébauchait une griffe cubitale bilatérale. C'est alors que la malade fut adressée au Pavillon de Malte, au printemps 1957. Elle reçut des injections à doses modérées de sulfone-mère, qui, sans être réellement mal tolérées, entraînaient néanmoins de petits clochers fébriles avec recrudescence des douleurs névritiques durant quelques jours. D'autre part, l'anémie déjà signalée avant son arrivée à Saint-Louis résistait à plusieurs séries de traitements hématopoïétiques et s'accompagnait d'une leucopénie croissante : (3.800.000 globules rouges et 4.600 blancs dont 55 % de polynucléaires - 3.120.000 GR et 3.400 GB dont 48 % de polynucléaires, puis 3.140.000 GR, 3.400 GB et 45 % de polynucléaires). Les poussées névritiques restaient insensibles aux vitamines K et B1.

Les injections de sang (intra-musculaire et intraveineux) restaient également sans intérêt et, au mois de juin 1957, la situation était toujours la même : les cubitaux hypertrophiés comme deux aiguilles à tricoter étaient spontanément douloureux, surtout le soir, de même que les sciatiques poplités externes; les dysesthésies, essentiellement des hyperesthésies dans les territoires cubitaux, et des troubles hypoesthésiques aux membres inférieurs étaient sans changement depuis l'entrée de la malade, et si la force musculaire était un peu meilleure, la fatigabilité restait extrême et interdisait tout acte un peu prolongé.

Une injection de sulfone ayant été suivie au mois de juillet d'une petite recrudescence algique résistant aux vitamines, il fut décidé de lui donner de la chloroquine à partir du 30 juillet aux doses quotidiennes de 500, 400, puis 300 mg jusqu'au 8 août : l'amélioration fut si franche que la malade alla passer huit jours dans sa famille; à son retour, cet état se maintenait et la chloroquine fut poursuivie à raison de 300 mg par jour jusqu'au 31 août, interrompue huit jours en raison d'un léger état nauséeux, puis reprise du 10 au 19 septembre par voie intra-musculaire à la même dose, et ensuite fort bien tolérée per os, 200 mg par jour et 100 seulement à partir du 26 septembre. En novembre, la dose quotidienne fut remontée à 200 mg, puis 300 mg en décembre; mais malgré une très franche amélioration sur le plan hansénien, l'anémie de cette malade et sa leucopénie s'accroissaient : 3.020.000 GR, 2.800 GB, 46,5 % de polynucléaires, bien que le myélogramme fût riche. La sulfonothérapie fut suspendue et remplacée par des injections de streptomycine en janvier 1958, et, à partir du 3 février, la chloroquine fut arrêtée aussi par précaution. L'amélioration qui avait été acquise en moins de trois semaines au mois d'août se poursuivait toujours, mais bien plus lentement : la malade ne souffrait plus du tout, reprenait 1.500 kg en quelques mois, ses nerfs n'étaient plus palpables, et indolores, à l'exception du sciatique poplité externe gauche, très légèrement perceptible au col du péroné gauche, mais non douloureux; l'extension volontaire des doigts était redevenue excellente,

l'hypoesthésie des membres inférieurs très améliorée, et la marche et les promenades désormais possibles sans fatigabilité anormale, ainsi que les travaux manuels (tricot, par exemple).

En mars-avril 1958, la situation était la même, mais l'anémie se réparait lentement : 3.350.000 GR, 4.400 GB, dont 42 % de polynucléaires, et depuis le 26 avril la streptomycine est arrêtée et la sulfonothérapie reprise sans incident. L'électrophorèse est pratiquement normale : 84 g de protides totaux avec un rapport Alb/Glob à 1,55; seul le cholestérol sanguin est un peu abaissé.

Chez cette malade qui après s'être irrégulièrement traitée, et très insuffisamment pendant dix ans, est survenu fin 1956, une poussée évolutive avec névrite cubitale bilatérale, dégénérescence partielle des nerfs et ébauche de griffe, et paralysie des sciatiques poplités externes. Pendant près de dix mois, après une légère amélioration initiale, le traitement spécifique, relativement supporté, n'entraîna pratiquement aucun changement notable, et la malade qui souffrait tous les jours était incapable de la moindre activité.

Depuis l'adjonction de chloroquine à son traitement, pourtant plusieurs fois interrompue, l'amélioration a été considérable, rapide et durable. La sulfonothérapie est mieux tolérée, et l'anémie n'a semblé à aucun moment aggravée par la chloroquine.

OBSERVATION N° 13

B... M. est un Français de cinquante-cinq ans qui, après avoir passé vingt-deux ans en Guyane, présentait, à son retour en France en 1949, une pigmentation diffuse des téguments, secs, ichtiosiques, et c'est peu à peu, de 1954 à 1956, sans qu'il y ait prêté attention, que se constituèrent ses lésions typiques : nouures sous-cutanées, nodules plus ou moins saillants, fermes ou durs, plus ou moins douloureux, au niveau des membres dont peu à peu les téguments s'infiltraient, s'épaississaient. Des troubles colitiques intenses expliqués à la fois par une amibiase ancienne et un éthylisme de longue date avaient entraîné un amaigrissement important, et ce fut un malade en très mauvais état général qui entra au Pavillon de Malte en février 1957, adressé par un hôpital de province où le diagnostic avait été porté devant les lésions et les frottis, tant cutanés que muqueux, très richement bacillifères. Asthénie sévère, rhinite, température oscillante, lésions cutanées disséminées aux quatre membres, surtout aux cuisses et aux avant-bras, les unes nodulaires de la taille d'un pois à celle d'une noisette, les autres simplement dyschromiques ou hyperchromiques, anesthésiques; des œdèmes de type carentiel complétaient ce tableau. La vitesse de sédimentation était très accélérée 90, 122, 130, 148, l'hémogramme montrait 15.600 leucocytes dont 75 % de polynucléaires, et la température oscillait entre 38°-39°, peut-être en partie expliquée par la surinfection bronchique de ce malade toussueur, fumeur et cracheur (sans anomalies radiologiques pulmonaires).

Le traitement sulfoné fut institué : injections régulières de sulfone de 0,30, 0,40, 0,90 g toutes les trois semaines, associées à une antibiothérapie et à une chimiothérapie polyvalentes et à des cures de vitamines K et B12. En trois semaines la fonte des œdèmes et l'entéro-colite persistante firent perdre au malade 6 kg; la température ne se stabilisa qu'en avril, en même temps qu'il reprenait enfin quelques kilos.

Néanmoins l'asthénie, l'anorexie et l'état cutané ne subissaient aucune modification, malgré une injection toutes les trois semaines de 1,50 g de sulfone et les divers traitements adjuvants. La rhinite persistait également, ainsi que l'instabilité thermique, sans que l'on ait l'impression, d'ailleurs, d'être en face de véritables poussées réactionnelles; en juin-juillet 1957, malgré une cure d'émétine qui améliora de façon transitoire l'état digestif, le malade changeait fort peu, l'état général restait médiocre, l'état cutané stationnaire et seule la rhinite s'améliorait discrètement. Mais les frottis étaient toujours positifs, avec cependant un début d'altération tinctoriale des bacilles. Un premier essai de chloroquine fut tenté fin juin, mais abandonné sans raison par le malade au bout de trois jours, puis repris à partir du 17 juillet aux doses quotidiennes de 600 mg les deux premiers jours, puis de 500 les six semaines suivantes. Or, dès le cinquième jour, la stabilisation thermique était franche et on observa, au cours des premières semaines de ce traitement, une transformation sensible de l'état général, avec régression partielle des nouures sous-cutanées. Cette amélioration d'ensemble se poursuivit plus lentement durant les mois d'été 1957 et le malade alla passer quinze jours chez lui en août. A son retour, la température étant remontée entre 37° et 38°, la chloroquine fut reprise : 600 mg par jour pendant treize jours et 400 mg ensuite. Les injections de sulfone étaient régulièrement effectuées, bien supportées, et si la leucocytose était encore à 13.000 éléments, les troubles colitiques et le catarrhe bronchique pouvaient le justifier. Du 22 septembre au 1^{er} octobre, l'anorexie habituelle du malade fit suspendre temporairement la chloroquine, reprise en octobre.

Durant la première semaine d'octobre, le malade fut atteint par la grippe qui sévissait alors et maigrit franchement; l'expectoration abondante ne montrait qu'une flore banale et les troubles colitiques persistaient. Mais l'évolution sur le plan hansénien était toujours satisfaisante; et courant novembre 1957, à l'exception de quelques nodules cicatriciels très durs et indolores aux cuisses et aux avant-bras, l'état cutané du malade pouvait être considéré comme normal. La rhinite était pratiquement terminée. En janvier 1958, les prélèvements montraient encore dans le mucus nasal et dans la peau des bacilles nombreux et en globi, mais très franchement granuleux cette fois; un nouvel épisode broncho-pulmonaire répondit bien aux antibiotiques et resta sans incidence sur l'évolution. En avril 1958, l'amélioration se poursuivait, les troubles colitiques étaient moins intenses, le malade reprenait du poids, supportait très bien son traitement sulfoné seul, et rentrait dans sa famille fin avril. Les examens pratiqués avant sa sortie montraient des bacilles très fragmentés et granuleux, un bilan hépatique montrait un cholestérol très abaissé et un rapport Alb/Glob inversé, mais l'éthylisme du malade explique probablement une bonne part de ces troubles. Un léger degré de cyanose du visage et des membres est à signaler depuis quelques mois,

mais en raison des téguments déjà ichtyosiques et de teinte terreuse avant tout traitement il est difficile d'en faire la part.

Et bien que le résultat ne soit pas spectaculaire en raison du terrain pathologique associé, l'adjonction de chloroquine au traitement sulfoné a cependant été très favorable, tant sur le plan cutané que sur le plan général et sur le plan bactériologique, entraînant en quelques semaines des modifications qui tardaient à survenir depuis des mois. Notons de plus que deux épisodes grippaux cet hiver n'ont entraîné aucun retentissement sur l'évolution de sa lèpre.

OBSERVATION N° 14

S... L. est une jeune femme venue en France en 1948 à l'âge de trente ans après avoir passé toute sa jeunesse à la Martinique, son pays d'origine. Depuis 1945, elle avait présenté plusieurs éruptions érythémateuses accompagnées de grande fatigue générale, mais les examens pratiqués à Fort-de-France n'avaient pas confirmé alors le diagnostic, pourtant soupçonné. En novembre 1948, trois mois après son arrivée en France, très fatiguée, elle se plaignait de céphalées fronto-orbitaires tenaces et présentait des taches hyperchromiques des membres inférieurs et de l'arcade sourcilière droite. La découverte de bacilles dans le mucus nasal et dans un frottis cutané fit alors instituer un traitement sulfoné faible et chaulmoogrique à l'Institut Pasteur, où elle fut régulièrement suivie et traitée jusqu'en 1951. Entre des périodes de stabilisation apparente, elle faisait alors des poussées d'irido-cyclite qui, peu à peu, altérèrent sa vision, ne lui laissant que 4/10 à droite et 2/10 à gauche. En 1950, une poussée de névrite dans les membres inférieurs lui laissa une fatigabilité marquée à la marche.

C'est en 1951 qu'elle fut admise pour la première fois au Pavillon de Malte pour une très violente poussée réactionnelle, peu fébrile, mais avec éléments cutanés multiples, névralgies dans les membres et céphalées intenses avec poussées subintrantes d'iritis. Traitée alors par de faibles doses de sulfone et une cure de vitamine K intraveineuse, elle se stabilisa très lentement et un an plus tard, en 1952, elle ne gardait que des séquelles fixées : parésies des membres inférieurs et steppage l'obligeant à marcher avec deux cannes et névrite cubitale gauche douloureuse de temps en temps. De plus, l'acuité visuelle était toujours aussi basse et la moindre tentative de lecture entraînait des céphalées vives. La sulfonothérapie était poursuivie à faibles doses, associée à de multiples cures de vitamines; les prélèvements s'étaient négativés, mais le Mitsuda restait toujours négatif. En mai 1954, une hystérectomie fut pratiquée pour fibrome très hémorragique, sans entraîner de retentissement notable sur l'évolution de la maladie de Hansen, mais au mois d'août une granulopénie croissante fit interrompre les sulfones (Elle se corrigea d'ailleurs assez bien par des acides nucléiques.) Puis, jusqu'au mois d'août 1955, la sulfonothérapie reprise à faibles doses (40 à 80 mg par jour) fut supportée sans incident et, tandis que les parésies régressaient len-

tement aux membres inférieurs, l'état général s'améliorait peu à peu. Tous les prélèvements restant négatifs, elle reprit un travail en ville à partir de mars 1955, qu'elle supportait d'ailleurs au prix d'une réelle fatigue visuelle.

Mais, au mois de décembre 1955, une grippe entraîna une poussée réactionnelle à symptomatologie essentiellement cutanée : alors qu'elle n'avait pratiquement plus présenté d'éléments superficiels depuis 1952, de nombreux nodules réapparurent aux membres inférieurs, aux avant-bras et au visage, tandis que l'état neurologique et oculaire restait sans changement. Et de janvier à février 1956 l'hospitalisation s'imposa de nouveau, la poussée fut lentement jugulée par les dérivés vitaminiques K et, tandis que les nodules régressaient peu à peu, la sulfonothérapie put être reprise à doses faiblement croissantes. Au printemps 1956, la reprise du travail fut bien tolérée malgré de fréquentes poussées subaiguës d'iritis, sur lesquelles les nombreux traitements adjuvants restaient sans effet net.

D'autre part, une ulcération torpide du troisième orteil gauche ne s'améliorait nullement et des poussées discrètes de névrite cubitale gauche et sciatiques poplitées externes bilatérales la faisaient souffrir souvent. Début 1957 des injections locales d'hydro-cortisone améliorèrent partiellement l'état oculaire, mais sans changer l'acuité visuelle. Et, durant toute l'année 1957, cet état se maintint sans changement notable, seule la trophicité du troisième orteil fut améliorée par l'adjonction de streptomycine et de nouvelles cures de vitamine K au traitement. La malade souffrait toujours de fatigabilité visuelle, de fréquentes poussées d'iritis, de céphalées frontales et, malgré l'excellente récupération motrice de ses membres inférieurs, elle se plaignait encore de névralgies fréquentes et pénibles, sans modifications objectives des nerfs. Puis, le 1^{er} octobre 1957, les algies des membres et les céphalées redevinrent très vives, rebelles aux antalgiques, et la malade fut soumise à un traitement par la chloroquine per os : 600 mg par jour du 7 au 14 octobre, 500 mg par jour les quinze jours suivants, et 400 mg ensuite. Très rapidement, dès les premiers jours de ce traitement, la régression des névralgies et des céphalées fut franche, tandis que l'état oculaire s'améliorait parallèlement ; les yeux étaient nettement moins rouges, et moins hypertoniques ; de plus, la malade pouvait de nouveau lire un peu. La chloroquine fut poursuivie, puis réduite à 300 mg par jour à partir du 25 novembre et, malgré un épisode grip-pal intercurrent, cette amélioration se poursuivait régulièrement jusqu'au début de décembre, où une légère reprise des algies fit remonter les doses de chloroquine à 600 mg (300 per os et 300 intra-musculaire) ; puis ce traitement fut interrompu en raison d'un abcès fessier rapidement résolutif d'ailleurs. L'état général, neurologique et oculaire se maintenait toujours aussi satisfaisant et la sulfonothérapie fut élevée, atteignant sans incident la dose quotidienne de 200 mg.

Fin janvier, la malade pouvait être considérée comme parfaitement stabilisée et apte à reprendre son travail, mais resta hospitalisée en raison d'une pyélonéphrite à colibacilles, difficile à traiter, mais sans retentissement sur la maladie de Hansen. Courant février, la chloroquine fut reprise per os de façon discontinue (600 mg deux fois par semaine), puis interrompue en raison du caractère et de la coopération assez irrégulière de la malade, sans toutefois qu'il y ait eu d'incident ou d'intolérance. Actuellement, elle a repris son travail et ne souffre pratiquement pas ; seule un peu de rougeur conjonctivale apparaît à la fatigue, les

nodules iriens cicatriciels ont diminué, et si l'acuité visuelle est difficile à préciser en raison de la mauvaise volonté de la malade qui ne tient pas à être considérée comme guérie, il est néanmoins certain qu'elle lit beaucoup plus et beaucoup mieux qu'avant. Le bilan hépatique à sa sortie était normal, l'électrophorèse correcte et la vitesse de sédimentation à 3, 15, 65.

Le gain thérapeutique a été net chez cette malade, au point de vue oculaire et névritique, c'est-à-dire précisément sur les éléments de son affection qui ne répondaient pas depuis des années à la thérapeutique classique et aux divers adjuvants essayés. Et bien qu'il s'agisse d'une forme relativement favorable de lèpre, avec virage de la réaction de Mitsuda devenant positive, les séquelles que gardait cette malade rendaient néanmoins sa vie difficile; elle a retrouvé actuellement une vie et un état quasi normaux.

OBSERVATION N° 15

J... M., militaire rapatrié d'Indochine en 1947, présenta, à l'âge de trente ans, en 1956, les premiers signes d'une lèpre de type Borderline. Les premières plaques infiltrées et hyperchromiques apparurent au front, puis cessèrent de s'étendre en quelques mois, tandis que de vastes plages se dépigmentaient aux lombes et aux fesses; en même temps se constituaient de gros troubles de la sensibilité superficielle aux quatre membres, accompagnées de douleurs névritiques cubitales et sciatiques poplités externes et d'accès de paresthésies spontanées; enfin un mal perforant s'était ouvert au talon gauche avec signes d'ostéolyse distale et troubles vago-sympathiques des extrémités; la réaction de Mitsuda était légèrement positive au dixième jour et les bacilles très abondants dans le mucus nasal et les prélèvements cutanés.

Lorsque l'hospitalisation du malade fit porter le diagnostic, l'affection évoluait déjà cliniquement depuis un an. Dans les antécédents on relevait une bacillose excavée du sommet gauche en 1953 et plusieurs épisodes mélancoliques. Il fut alors traité par P A S et streptomycine, associés à de faibles doses de sulfone (25 mg par jour) [10] et à du cortancyl, 25 à 30 mg par jour; ce traitement améliora nettement les névrites durant quelques mois et le malade fut alors adressé au Pavillon de Malte en avril 1957. A son entrée, l'état cutané était encore celui décrit au début; plusieurs plaques infiltrées, de teinte brun-chamois, occupaient en partie le front, la lèvre supérieure et le menton; la paupière inférieure droite était figée, épaissie, très peu mobile; les plages achromiques des fesses et des lombes étaient légèrement bordées d'une zone plus foncée, et toutes ces lésions étaient le siège d'une anesthésie thermique et tactile presque totale, ainsi que les territoires cubitaux et les membres inférieurs entièrement (porteurs d'ailleurs de très nombreuses cicatrices de traumatismes). Les nerfs cubitaux étaient modérément hypertrophiés, surtout le droit, mais assez peu douloureux.

Dès son arrivée, la δ -cortisone fut progressivement diminuée et arrêtée fin mai, la streptomycine poursuivie (1 g tous les trois jours) et la sulfone-mère augmentée, suivant le mode habituel, de 75 à 100 mg par jour sans incident. Au mois de juin, les bacilles étaient moins nombreux, la tolérance au traitement était bonne, mais l'état clinique absolument sans changement. Durant l'été 1957, il en fut de même, seuls les troubles vago-sympathiques des extrémités s'amendèrent un peu.

Au mois d'octobre les bacilles, plus rares, commençaient à devenir très légèrement granuleux et, le 9 octobre, il fut décidé de soumettre ce malade à la chloroquine : 600 mg par jour jusqu'au 28, puis 500 mg et 400 mg à partir du 4 novembre. Très vite, l'aspect des plaques se modifia au visage : leur coloration brune s'atténuait et, au mois de décembre, la chloroquine fut réduite à 300 mg quotidiens. Le relief des plaques s'atténuait, surtout au front, et à la paupière qui retrouvait une certaine mobilité; les taches achromiques du tronc se recoloraient légèrement et perdaient la netteté de leurs contours.

En janvier 1958, le mucus nasal était négatif pour la première fois et le frottis du lobule de l'oreille montrait des bacilles très granuleux et très fragmentés. Mais une canitie, apparue en quelques semaines, et portant aussi bien sur les cheveux, cils et sourcils que sur la pilosité pubienne et axillaire, fit interrompre la chloroquine au début de février 1958. Le 12 février, le mal perforant du talon gauche qui depuis longtemps était indolore et presque cicatrisé redevint douloureux et laissa sourdre une sérosité plus abondante et, le 16 février, soit douze jours après l'arrêt de la chloroquine, débuta une violente poussée réactionnelle, la première que fit ce malade : en deux jours, les plaques du visage s'œdématisèrent et devinrent violacées, hyperhémiques et même phlycténoïdes au front, au menton et à la lèvre supérieure; la température oscillait entre 39° et 40°, la vitesse de sédimentation était très accélérée : 75, 103, 128, et l'hémogramme montrait 12.000 leucocytes dont 77 % de polynucléaires. Le malade souffrait beaucoup, tant au niveau des éléments cutanés que le long des trajets nerveux aux quatre membres, et ne dormait plus malgré de multiples sédatifs et hypnotiques. La reprise de la chloroquine par voie intra-musculaire, 600 g par jour du 18 au 23 février, associée à 2 g de rovamycine par jour, semblait sans effet net sur la température ou sur les éléments cutanés et fut interrompue. Le 2 mars, devant la violence persistante de cette réaction et l'éruption de nouveaux éléments aux membres et dans la région mastoïdienne gauche, la chloroquine fut reprise, à très hautes doses cette fois : 1 g par jour pendant trois jours (en deux injections de 300 mg, et 400 mg per os), puis 700 mg (dont 300 par voie intra-musculaire) pendant dix-neuf jours. Le 6 mars, l'électrophorèse ayant montré une chute notable des protides, 66 g %, chez ce malade qui maigrissait et dont l'état général s'altérait, avec constitution rapide d'une anémie intense (2.620.000, puis 2.370.000 hématies), deux transfusions de 250 cm³ furent prescrites sans résultat. Mais bien que la température fût toujours oscillante et les algies intenses, l'état cutané s'améliorait nettement cette fois et, après avoir été interrompue huit jours en raison de l'anorexie, la sulfone-mère fut reprise (100 mg au lieu de 200) sans incident. Et le malade reçut, en plus, des protides et de l'androstanolone à partir du 18 mars. Or, chez ce malade qui la veille souffrait encore atrocement, on

constata dès le lendemain, avec la chute thermique, une très franche amélioration : les forces, l'appétit, le sommeil revinrent en quelques jours tandis que les algies s'atténuaient; l'anémie se corrigeait peu à peu, et les plaques, très vite affaissées à leur volume initial, retrouvaient leur teinte chamois. Enfin, l'électrophorèse montrait une correction satisfaisante du taux de protides (76,5 g) avec une légère amélioration du rapport Alb/Glob.

Après la défervescence thermique du 19 mars, la température resta stable et le malade ne cessa de s'améliorer. Dès le 27 mars, tous les frottis étaient négatifs et, en huit jours, les plaques du visage prirent une teinte xanthochromique, laissant en quelques jours derrière elle des zones de peau d'aspect sain au centre des plaques et gagnant vers la périphérie de jour en jour. Seule la plaque du front était encore micro-papuloïde et contenait encore quelques bacilles très fragmentés et mal colorés en mai 1958. Actuellement, le malade ne souffre plus du tout, même les dysesthésies anciennes se sont atténuées, le perforant se referme lentement, et sa profondeur accrue dans les semaines suivant la poussée semble avoir été due aux kilomètres de promenade que le malade, très optimiste, faisait chaque jour. L'état général est excellent, le bilan hépatique voisin de la normale, et le malade poursuit le même traitement : sulfone-mère 200 mg par jour, six jours sur sept, trois semaines sur quatre, et chloroquine 300 mg par jour sans la moindre intolérance.

Ce qui est surtout frappant dans l'histoire de ce malade est l'existence de deux étapes nettes depuis l'introduction de la chloroquine dans son traitement :

— Du 9 octobre au début de février, alors qu'avec le seul traitement sulfoné, il était stationnaire depuis des mois, il fit de très rapides progrès : affaissement régulier et éclaircissement des plaques du visage, retrouvant mobilité et souplesse, repigmentation des taches du tronc. Avec comme rançon de ce traitement, l'apparition d'une canitie, faisant interrompre la chloroquine, le 4 février 1958.

— Puis douze jours après cette interruption, et alors que les bacilles étaient très granuleux et en voie de disparition rapide, il fit une violente poussée réactionnelle, sur laquelle, sans donner de résultats spectaculaires, la reprise de la chloroquine n'a cependant pas été inutile: l'amélioration cutanée a été rapide et les sulfones n'ont pratiquement pas été interrompus. Le point le plus curieux semble l'effet étonnamment rapide de la correction protidique, qui a paru déclencher l'amélioration de tous les autres symptômes. Quant à l'anémie brutale, que nous avons cru un moment en rapport avec la thérapeutique (sulfone et chloroquine à fortes doses), elle s'est corrigée sans interrompre celle-ci, lors de la réparation du déficit protidique.

Rappelons que ce malade a été cité, page 36, à propos des poussées réactionnelles traitées par la chloroquine.

OBSERVATION N° 16

M... P. est un Français de cinquante-huit ans, qui a vécu depuis 1923 hors de la métropole : quatre ans en Indochine, deux ans à Bamako, seize ans au Soudan d'où il fut rapatrié en septembre 1956 pour une lèpre lépromateuse diagnostiquée dès son début en avril 1955 et régulièrement traitée.

Deux taches hypo-pigmentées des cous-de-pieds, dont les frottis étaient très riches en bacilles, avaient été ses seules lésions, et la sulfone-mère per os élevée jusqu'à 200 mg par jour sans incident avait négativé les frottis en un an. Lorsqu'il vint consulter au Pavillon de Malte, les examens étaient toujours négatifs, les taches hypo-pigmentées des pieds et une tache érythémateuse claire du coude droit étaient très peu visibles, mais ce malade se plaignait, et ceci presque depuis le début de son affection, de dysesthésies permanentes au niveau des jambes et surtout des orteils, où le contact des draps ou des chaussettes était ressenti comme un courant électrique très désagréable, plus ou moins intense selon la température ambiante.

De septembre 1956 à juillet 1957, le traitement sulfoné régulièrement poursuivi et plusieurs cures de vitamine K améliorèrent encore l'état cutané de ce malade; l'état général était excellent, mais les dysesthésies, loin de s'améliorer, étaient un peu plus marquées aux bords interne et externe du pied droit. Une intradermo à la lépromine était légèrement positive de façon précoce, mais la réaction de Mitsuda était négative.

On conseilla à ce malade, tout en poursuivant la sulfonothérapie dans les mêmes conditions, de prendre, en plus, 100 mg par jour de chloroquine, ce qu'il fit durant le mois d'août, puis environ 140 mg par jour en septembre, octobre et novembre, dose qu'il prit de lui-même en province où il se soignait. Lors de son passage à Paris, en décembre 1957, il était enchanté, ses dysesthésies avaient presque totalement disparu dès les premiers jours du traitement. Il poursuivit depuis la chloroquine, à raison de 200 mg par jour et, lors de son passage à Paris, en mai 1958, ne signalait plus que de très brefs élancements de quelques secondes dans les pieds lorsqu'il fait très froid. Aucune intolérance au traitement n'a été observée et les prélèvements de contrôle sont toujours négatifs.

Certes, il s'agissait là d'un malade déjà traité pour une lèpre paucisymptomatique et déjà négativée, mais dont les troubles sensitifs résiduels le gênaient plus que ne l'avait fait le reste de son affection. Diverses cures vitaminiques et la thérapeutique sulfonée avaient échoué et l'amélioration quasi complète des troubles quelques jours après l'introduction de la chloroquine dans la thérapeutique est très satisfaisante. Il est d'ailleurs probable que ce résultat est définitif, et que l'arrêt de la chloroquine pourra être envisagé sans risque de rechute, chez un sujet qui ne souffre plus depuis déjà neuf mois. Notons qu'ici, il a suffi de très faibles doses de chloroquine.

D. — DEBUT DE TRAITEMENT SULFONE RAPIDE ET BIEN TOLERE SOUS COUVERT DE CHLOROQUINE

OBSERVATION N° 17

N... A. est un Français âgé de quarante-deux ans, vivant en Afrique depuis l'âge de dix-huit ans, voyageant entre le Dahomey, le Togo et le Niger. Dès 1953, la découverte de petites taches jaune-chamois sur sa nuque avait attiré son attention; puis, en 1954, leur extension et l'apparition d'éléments plus infiltrés et très sensibles sur le corps l'avaient inquiété. Plusieurs médecins métropolitains consultés (durant ses vacances) n'avaient pas songé à l'étiologie hansénienne et cet état de choses persista sans grand changement jusqu'en août 1956; le malade se trouvait alors très fatigué, avait peu à peu perdu 10 kg et les taches chamois couvraient presque tout le corps et s'infiltraient peu à peu; il regagna le Dahomey après les vacances, y passa encore un an, de plus en plus fatigué, et revint en France en été 1957, se plaignant, de plus, de grande fatigabilité visuelle. Une cure de chloroquine, prescrite en septembre 1957 sur la notion d'antécédents palustres, aurait, aux dires du malade, entraîné une atténuation temporaire des taches, mais nous n'avons pas eu l'occasion de le constater. Ce fut en effet seulement le 7 octobre que le malade fut envoyé au Pavillon de Malte avec un diagnostic de lèpre lépromateuse, confirmé par la découverte de très nombreux bacilles dans le mucus nasal et sur les frottis du lobule de l'oreille et d'une tache du dos. A son entrée, le corps entier était couvert de placards plus ou moins arrondis et polycycliques, presque confluent, infiltrés, de teinte fauve, chamois et même érythémateuse par endroits et siège d'une anesthésie pratiquement totale. De plus, existait une large plaque achromique et anesthésique du coude gauche, à la face interne, et le visage était déformé dans son ensemble par une infiltration en nappe, sans nodules nets, sauf aux oreilles. L'examen neurologique ne révélait aucune anomalie hormis l'anesthésie superficielle déjà citée, et l'examen oculaire était normal; la formule sanguine était correcte, le poids de 82,800 kg et, malgré une grande asthénie, l'état général était bon. Seule la vitesse de sédimentation était accélérée : 54, 88, aux deux premières heures.

Le traitement fut entrepris d'emblée par l'association de sulfone-mère et de chloroquine :

La dose quotidienne de sulfone fut portée de 50 à 100 mg au cours de la première semaine, à 150 la deuxième semaine et 200 mg dès la troisième semaine. En même temps le malade prenait, également par voie orale, de la chloroquine aux doses quotidiennes de 600 mg pendant douze jours, 500 mg les sept jours suivants, 400 mg pendant vingt-huit jours et 300 mg ensuite. Ce traitement était parfaitement toléré, tant au point de vue digestif qu'au point de vue général et, dès le mois de décembre, soit après un mois et demi, les taches du tronc étaient

en franche régression, chamois sans la composante érythémateuse initiale, et nettement moins infiltrées, à peine perceptibles à la palpation; peu à peu, d'ailleurs, leurs contours avaient perdu leur netteté, surtout à la face postérieure du thorax, tandis que la tache achromique du coude se repigmentait sur son bord inférieur. Le visage était nettement moins infiltré, et, à condition que le stimulus soit assez prolongé, le malade reconnaissait de nouveau tact et température. Les prélèvements étaient encore très positifs.

Le traitement fut poursuivi (200 mg de sulfone et 300 mg de chloroquine) et, courant janvier 1958, tandis que la transformation du visage et de l'état cutané était de plus en plus frappante, l'examen du mucus nasal montrait une raréfaction des bacilles. Le malade rentra alors chez lui, dans le Midi, pour y continuer le même traitement, revenant à Paris pour des contrôles réguliers. En février 1958 les taches étaient de moins en moins visibles, des zones de peau normale de plus en plus larges les séparaient, la tache claire du coude était repigmentée sur un tiers environ de sa surface et le visage avait retrouvé l'aspect des photos du malade avant sa maladie. Le même traitement fut poursuivi, associé en février-mars à une cure de vitamine K. Le 26 février, la chloroquine fut réduite à 200 mg seulement devant le caractère très régulier de cette amélioration. Le 31 mars, lors de son contrôle mensuel, les prélèvements, tant nasal que cutané, furent pour la première fois totalement négatifs, et la sensibilité était presque normale au niveau du tronc. Par ailleurs, le malade menant une activité absolument normale se trouvait parfaitement bien. Le traitement fut réduit à 100 mg seulement de chloroquine et aucun incident ne nous a été signalé depuis par ce malade.

Cette observation, dont la « simplicité » contraste avec presque toutes celles que nous venons d'étudier, est très encourageante : il s'agissait, en effet, d'une forme lépromateuse méconnue depuis au moins quatre ans, richement bacillifère. Or, presque d'emblée, le malade reçut la dose maximum de sulfone, 200 mg par jour, sans la moindre conséquence fâcheuse, en particulier, sans la moindre menace de réaction. Même au moment de la disparition bacillaire, acquise en moins de six mois, aucun phénomène réactionnel n'attira l'attention. Sur le plan symptomatique, l'évolution a été également très régulière, sans à-coups, vers une amélioration complète du malade, tant au point de vue cutané qu'au point de vue sensitif. Et la reprise totale d'activité du sujet en moins de six mois est particulièrement satisfaisante.

OBSERVATION N° 18

M... P., âgé de vingt-huit ans, avait toujours vécu bien portant au Paraguay, son pays d'origine, puis en Argentine où il était harpiste. C'est au cours du festival de musique de Moscou, au mois d'août 1957, qu'il remarqua sa première tache pigmentée à la face postérieure du mollet droit, bientôt suivie par l'apparition, sans douleurs et sans signes généraux, de nombreuses petites papules lenti-

culaires de couleur fauve, aux avant-bras, puis de nodules brun-violacés déformant le dos du nez, les lobules et les pavillons des oreilles, et infiltrant les pommettes. Mais le diagnostic ne fut pas porté et c'est seulement quelques mois après son arrivée à Paris qu'il fut amené à Saint-Louis par son médecin, au début de février 1958; il était alors très fatigué, avait maigri de quelques kilos, apyrétique, et présentait, outre les lésions précédemment décrites et sans changement notable depuis leur apparition, une infiltration diffuse mais modérée de tout le visage, et quelques papules brunâtres très dures du dos des mains; malgré l'absence de rhinite, le mucus nasal était exceptionnellement riche en bacilles, groupés en globi typiques, et l'examen histologique confirmait lui aussi le diagnostic de lèpre lépromateuse. La formule sanguine était normale, à l'exception d'une éosinophilie à 19,5 %; la vitesse de sédimentation était encore peu accélérée : 7, 19, 75, avec une électrophorèse normale.

Le traitement mixte fut institué : sulfone-mère per os, 100 mg par jour la première semaine, 150 mg la deuxième et 200 ensuite (six jours sur sept, trois semaines sur quatre), et la chloroquine (commencée six jours plus tard parce que le malade, ne parlant pas français, avait mal compris), à raison de 500 mg par jour. Dès la troisième semaine du traitement, les lépromes du visage étaient moins rouges et moins turgescents et commençaient à régresser aux pommettes et aux oreilles. A la fin du mois de mars, après six semaines de traitement, la chloroquine fut réduite à 400 mg et la transformation clinique était évidente : aux avant-bras, les papules n'étaient plus palpables, laissant à leur place des petites macules fauves, claires, visibles surtout à jour frisant, le visage avait retrouvé des traits plus fins, mobiles, et seuls les lépromes du nez et des pommettes attiraient encore l'attention, ceux des oreilles avaient diminué de près de moitié.

Le 29 avril, soit en deux mois et demi de traitement, le malade était absolument transformé et seul un examen très attentif décelait encore quelques macules presque effacées aux avant-bras, presque normaux, les lépromes du visage étaient réduits des deux tiers et beaucoup moins colorés, et surtout les bacilles dans les frottis cutanés et muqueux étaient un peu moins nombreux et se modifiaient dans leurs affinités tinctoriales, devenant granuleux. Au début de mai, une angine banale resta sans lendemain, et bien qu'une légère turgescence des lépromes ait pu faire craindre une réaction quelques jours plus tard, tout est rentré dans l'ordre très vite et le malade poursuit actuellement le même traitement, avec une amélioration plus lente mais régulière. La formule sanguine montrait une légère polynucléose le 13 mai, sans doute en rapport avec son angine, ainsi qu'une discrète accélération de la sédimentation : 11, 26, 53, et seul le bilan hépatique est actuellement médiocre, cholestérol abaissé, avec une électrophorèse peu modifiée depuis le début.

Chez ce malade lépromateux, richement bacillifère, l'association de chloroquine dès le début du traitement a permis de monter en trois semaines à la dose maximum de sulfone sans incident, comme dans le cas du malade précédent, avec ici encore une amélioration clinique et bactériologique franche et rapide.

OBSERVATION N° 19 (*)

A... A. est un jeune enfant né en Egypte en 1954 de parents bien portants, et qui vint demeurer en France en décembre 1956. En juillet 1957 sa mère remarqua une tache brunâtre à la face antérieure de l'avant-bras gauche, qui grandit et atteignit en un mois la taille d'une pièce de cinq francs, en s'infiltrant peu à peu. Puis d'autres éléments analogues apparurent à la face externe du talon droit, à la jambe et à la cuisse droite, puis enfin à la face dorsale de la main droite, à la base du cinquième doigt. Une biopsie aurait alors fait songer à une maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, et c'est seulement en janvier 1958 que l'enfant étant conduit à Saint-Louis, le diagnostic fut envisagé : les éléments déjà signalés avaient peu changé depuis des mois, s'étaient cependant un peu épaissis et se présentaient comme des placards brun-violacés, nettement infiltrés et légèrement saillants, discrètement anesthésiques, semblait-il, mais le jeune âge de l'enfant rendait l'examen difficile à ce point de vue. La surface des plaques était finement striée, quadrillée, d'aspect lichénoïde, sauf à l'avant-bras où elle était micro-papuloïde. Mais surtout, un élément emportait cliniquement la décision : la constatation d'une hypertrophie du nerf médian, franchement moniliforme, en chapelet dur et indolore, palpable entre la plaque et le pli du coude; le sciatique poplité externe droit était palpable au col du péroné sans être vraiment hypertrophié. Mucus nasal et frottis-biopsie cutanés étaient négatifs, la biopsie de la plaque de l'avant-bras montrait un aspect de tuberculoïde majeure en réaction. La réaction de Mitsuda était extrêmement positive dès les premiers jours, escarrotique au vingtième jour, et n'était pas encore effacée trois mois plus tard. Dans les antécédents de cet enfant, on ne trouvait aucun fait pathologique, mais on apprenait qu'il avait été en contact durant quelques mois, en 1956, avec une domestique atteinte de « maladie de peau ».

Le 22 janvier 1958, l'enfant fut mis en traitement ambulatoire par l'association de sulfone et de chloroquine : six jours sur sept, trois semaines sur quatre, la sulfone-mère à raison de 10 mg par jour la première semaine, 10 mg la suivante et 20 mg la troisième semaine. Pour la deuxième série aux doses quotidiennes de 20, 30 et 30 mg. En même temps, il prenait 50 mg de chloroquine chaque jour. La tolérance digestive était très bonne et, dès la deuxième semaine de ce traitement mixte, l'amélioration des plaques était très franche, surtout à l'avant-bras, à la main droite et au talon, où les éléments étaient moins fermes et moins violacés. Au bout de deux mois, le 22 mars, l'infiltration des éléments avait presque totalement disparu et seule, la coloration brun-clair persistait, avec un aspect quadrillé, et, à l'avant-bras gauche, un aspect micro-papuloïde encore perceptible; le refroidissement brusque des plaques faisant d'ailleurs réapparaître la teinte violacée initiale. Au prix d'une légère anorexie, corrigée par l'administration de bicarnésine, l'enfant supportait alors assez bien des doses de 100 mg de chloroquine par jour et 30 puis 40 mg de sulfone (réparties aux repas).

(*) Déjà citée page 36.

Le 21 avril, soit après trois mois de ce traitement, l'enfant, dont les plaques continuaient leur régression, allait bien, son poids et son appétit restaient satisfaisants; le nerf médian gauche toujours indolore était un peu moins gros et surtout plus souple, bien que toujours moniliforme. L'élément violacé de la réaction de Mitsuda était encore visible et en voie de régression. Il reçut désormais 50 mg de sulfone, soit la dose efficace correspondant à son poids, et 100 mg de chloroquine par jour. Le 17 mai, malgré un léger état nauséeux la semaine précédente et une discrète anémie, l'enfant s'était encore amélioré, et le même traitement fut prescrit.

Dans cette observation presque sans histoire, il faut souligner un point très intéressant : bien qu'il s'agisse au départ d'une lèpre tuberculoïde majeure chez un enfant jeune, présentant à l'examen histologique un aspect réactionnel avant tout traitement, la sulfonothérapie a été instituée très vite, et tolérée sans incident sous couvert du traitement par la chloroquine. Bien plus, l'amélioration de l'état cutané a été très rapide, en moins de quinze jours, dès le début du traitement et ceci très probablement dans l'aspect réactionnel, puis plus lentement dans les mois suivants, mais de façon régulière, sans à-coups, et semble maintenant s'amorcer au point de vue nerveux.

OBSERVATION N° 20

G... M., âgée de vingt-cinq ans, originaire de la province de Valence, en Espagne, fut admise à l'Hôpital Saint-Louis le 19 décembre 1957 pour des taches hypochromiques de la face postérieure des épaules et des placards discrètement érythémateux couvrant le nez et la lèvre supérieure et débordant sur les arcades sourcilières et les régions péri-orbitaires; ces lésions présentaient un aspect infiltré, presque capitonné « en peau d'orange » et étaient le siège d'une anesthésie légère, tant tactile que thermique, ainsi d'ailleurs que plusieurs cicatrices blanchâtres nacréées, de la face dosale du pied gauche et des orteils, bordées par un liseré plus foncé que la peau normale; des cicatrices analogues se retrouvaient aux avant-bras et aux jambes, et l'interrogatoire apprenait qu'en 1952, au décours d'une grossesse, étaient apparues, à l'emplacement de ces cicatrices, des plaques érythémato-bulleuses ayant fait évoquer un « pemphigus ». Cette éruption aurait évolué par poussées successives, améliorée par une cure de moranyl; puis tous les hivers, les mêmes éléments étaient réapparus, sans manifestations générales et sans que la malade ait ressenti de troubles sensitifs. A son entrée dans le service, la malade ne présentait que les lésions cutanées déjà décrites, sans anomalies au niveau des nerfs ni des muqueuses; la vitesse de sédimentation était à 6, 15, 84, la formule sanguine normale, l'électrophorèse satisfaisante et les recherches de bacilles étaient négatives dans le mucus nasal, mais discrètement positives dans un lobule d'oreille apparemment sain; le traitement par sulfone-mère per os fut entrepris selon le rythme habituel, mais à doses très rapidement croissantes,

100 mg par jour la première semaine et 150 mg les suivantes. En même temps, elle prenait de la chloroquine aux doses quotidiennes de 600 mg les quatre premiers jours, 500 les 10 jours suivants, 400 mg pendant sept jours et 300 ensuite. Ce traitement fut supporté dans le moindre trouble digestif, et dès la troisième semaine la transformation des taches était nette au niveau des épaules et du visage : les contours s'atténuaient et la différence de coloration était moins franche avec la peau saine de voisinage. De plus, l'épaississement cutané et l'aspect en peau d'orange s'atténuaient, tandis que le visage redevenait plus mobile.

Malheureusement cette malade dont le mari n'a pu trouver de travail en France a dû repartir dans son pays. Elle a quitté le Pavillon de Malte, le 22 janvier 1958, devant poursuivre le même traitement et nous n'avons aucune nouvelle depuis.

Malgré le faible recul de cette observation, on peut cependant constater que la tolérance sulfonée et la rapidité des premiers résultats semblaient assez comparables à celles des observations précédentes, meilleures que ce qu'il était habituel de constater avec les seules sulfones.

ANALYSE DES RÉSULTATS

Dans 18 cas sur 20 au moins, la chloroquine a donné des résultats satisfaisants, aussi bien pour couper des poussées réactionnelles ou évolutives que comme adjuvant du traitement de fond. Un cas a été plus discutable sans avoir été vraiment un échec; un cas de névrite a semblé influencé, puis a résisté à ce traitement.

Nous allons analyser maintenant les résultats obtenus sur les divers symptômes.

I. — ACTION SUR LA TEMPERATURE

En cours de poussée, qu'elle soit évolutive, comme dans les *observations n^{os} 1 et 2*, ou réactionnelle comme dans les *observations n^{os} 3, 4, 5, 6, 9*, ou encore qu'il s'agisse d'une intrication de ces deux états, l'effet fut net : entre deux et trois jours, la température est tombée de 40° environ à 37,5°-38°, pour se stabiliser à 37° plus lentement ensuite, en quatre à dix jours, selon les malades.

Dans quelques cas (*obs. n^{os} 15 et 8*, et au cours de la deuxième réaction ainsi traitée chez le malade de l'*obs. n^o 3*), la chute thermique fut plus tardive, après un plateau de huit à quinze jours, suivi d'un lysis régulier de plusieurs jours.

A l'exception du malade de l'*observation n^o 5*, la chute thermique nous a toujours semblé moins brutale que celle obtenue avec la cortisone, mais elle nous semble toujours durable, et n'a jamais été suivie de rebondissement dans les cas étudiés. Au maximum a été observé un léger état subfébrile de quelques jours prolongeant la défervescence.

II. — ACTION SUR L'ETAT CUTANE

Quatorze malades sur 20 présentaient lorsqu'ils furent soumis à la chloroquine des manifestations cutanées notables. Dans tous les cas, les résultats furent satisfaisants (ce qui est à rapprocher de bien d'autres résultats en dermatologie obtenus avec ce médicament). Mais les conséquences heureuses de ce traitement furent très différentes dans leurs modalités selon qu'il s'agissait de malades en réaction ou en poussée, ou au contraire, de malades quiescents.

Il faut, en effet, ici distinguer les éléments de type cliniquement réactionnel, où dominent les phénomènes inflammatoires aigus et l'hyperhémie, (qu'il s'agisse de nodules ou de placards plus ou moins grands apparus au cours de la réaction, ou encore de phénomènes inflammatoires venant brusquement modifier des éléments anciens), et d'autre part, les lésions que l'on pourrait qualifier de chroniques et qui existent chez des malades en dehors de tout état réactionnel (lépromes, nodules, taches, etc...).

a) Sur les plaques inflammatoires, hyperhémisées et même phlycténoïdes, l'effet fut le plus souvent très rapide, voire même spectaculaire puisque, en deux à six jours, œdème, turgescence, hyperhémie et chaleur locale avaient disparu, en commençant habituellement par le centre des plaques, et dans leur ordre d'apparition. C'est ainsi que les pseudo-phlyctènes des *observations* n^{os} 5, 8 et 9 n'étaient plus visibles dès le troisième ou quatrième jour; et presque toujours cet affaissement des éléments fut suivi d'une fine desquamation persistant quelques jours. Très vite également les lépromes qui étaient devenus le siège de phénomènes réactionnels inflammatoires retrouvèrent leur volume et leur aspect initiaux, mais en gardant souvent une teinte violacée, lilas, persistant plusieurs semaines lorsque la congestion avait été très intense et très prolongée. Il s'agit probablement de phénomènes vaso-moteurs par atteinte des nervi-vasorum, sur laquelle nous reviendrons.

Sur les éléments inflammatoires de type nodulaire, (*obs.* n^{os} 1, 2, 4, 6, 7 et 13), l'effet fut également très favorable, bien qu'un peu moins rapide : la régression s'est faite assez régulièrement en quelques semaines, totale ou laissant persister dans quelques cas des nodules cicatriciels assez durs durant plusieurs mois.

Ici encore la plus ou moins grande rapidité d'introduction de la chloroquine dans le traitement par rapport au début de la poussée semble jouer un rôle.

b) Chez les malades en dehors de toute réaction, et notamment chez les malades traités dès le début par l'association de sulfone et de chloroquine (*obs. nos 17, 18, 19, 20*), les lépromes et l'infiltration ont diminué assez régulièrement mais plus lentement que dans les manifestations réactionnelles : la transformation commençait d'être sensible entre la troisième et la sixième semaine, portant aussi bien sur l'épaisseur et le relief des lésions que sur leur coloration, s'atténuant en passant, en général, par une teinte brun-clair, chamois. Cette transformation se poursuit plus lentement les mois suivants, surtout appréciable pour celui qui voit les malades de semaine en semaine seulement, ou lors des comparaisons de photos. L'infiltration diffuse si fréquente disparaît aussi en quelques semaines, les traits retrouvent leur souplesse et leur mobilité.

Les troubles de la pigmentation ont également été influencés favorablement chez plusieurs malades, notamment dans deux cas où des mois de sulfonothérapie isolée ne les avaient nullement modifiés (*obs. nos 12, 15, 17, 20*). En quelques mois de traitement des plages achromiques ou hypochromiques se sont en grande partie repigmentées, tandis que des zones voisines, hyperchromiques s'éclaircissaient régulièrement sous l'influence du traitement mixte.

L'action semble donc globalement favorable sur le plan cutané et semble porter essentiellement sur la durée d'évolution de chaque élément, par rapport aux délais habituels avec les traitements classiques. Mais il faut souligner que cette action est proportionnellement plus marquée sur les éléments réactionnels que sur les autres, dont l'amélioration est peut-être surtout le fait de la sulfonothérapie plus intense et mieux supportée. L'action sur les phénomènes inflammatoires étant probablement comparable à celle qu'exerce la chloroquine dans d'autres dermatoses, lupus érythémateux par exemple [16].

III. — ACTION SUR LES PHENOMENES ALGIQUES

L'action sur les courbatures, les arthralgies, les myalgies en cours de poussée ne semble pas vraiment spécifique et l'amélioration est probablement due à la seule défervescence thermique, comme il est banal de l'observer au décours d'une maladie infectieuse, par exemple.

Mais l'effet sur les *douleurs névritiques* fut, par contre, remarquable dans 12 cas sur 15 au moins ayant présenté des troubles sensitifs notables avant ce traitement.

Les poussées névritiques et péri-névritiques en cours de réaction (*obs. n^{os} 3, 5, 6, 7, 9, 10, 15*) s'amendèrent, en général, en quelques jours, tant sur le plan subjectif que sur le plan objectif : douleurs le long des trajets nerveux et hypertrophie nerveuse ont presque toujours regressé en trois à dix jours, l'état antérieur étant le plus souvent retrouvé en moins de quinze jours. Dans quelques cas, l'amélioration rapide initiale fut même suivie d'une amélioration secondaire plus lente mais indiscutable, le malade étant mieux après quelques mois qu'il ne l'était avant sa réaction et ce traitement (*obs. n^o 9*, par exemple).

Deux malades qui souffraient depuis des mois de vives névralgies cubitales et sciatiques poplitées externes sans modifications objectives des nerfs furent très vite améliorées, puis plus lentement jusqu'au retour complet à la normale (*obs. n^{os} 12 et 14*) avec chez l'une d'elles, disparition d'une ébauche de griffe cubitale.

Deux malades lépromateux dont l'affection se résumait pratiquement depuis des années à des névrites diffuses et extraordinairement rebelles, surtout au niveau des nerfs cubitaux furent très améliorés en quelques semaines et l'un d'eux put reprendre une vie normale, et le second une activité subnormale au Pavillon de Malte (*obs. n^{os} 9 et 10*). Chez ce dernier d'ailleurs, le traitement sulfone-chloroquine a permis cette amélioration alors que depuis vingt-deux mois, le malade n'avait pu se passer de cortisone un seul jour; dans 2 cas enfin, des dysesthésies résiduelles très gênantes furent supprimées en quelques jours à quelques semaines (*obs. n^{os} 1 et 16*). Sur les troubles de la sensibilité superficielle, l'action n'a été franche que dans le cas du malade de l'observation n^o 17, mis en traitement d'emblée par chloroquine-sulfone et chez qui l'anesthésie a pratiquement disparu en quatre mois de traitement.

Dans un cas (*obs. n^o 8*), l'action de la chloroquine fut peu probante et les névralgies cubitales et sciatiques poplitées externes ont persisté plusieurs semaines malgré ce traitement; il faut, toutefois, souligner que le malade était arrivé en très mauvais état général après plus d'un mois de réaction grave, et que, d'autre part, il prenait de fortes doses d'antalgiques qui ont peut-être entravé l'action de la chloroquine (pyramidon, notamment) [14 et 15].

Le seul échec probable de ce traitement fut la névrite rebelle du malade de l'observation n^o 11, qui, après quelques jours d'amélioration partielle ne fut calmée que par la cortisone dont elle reste encore étroitement dépendante.

IV. — ACTION SUR L'ETAT OCULAIRE

Bien que certains auteurs aient signalé avec des traitements prolongés par la chloroquine des incidents oculaires, *l'observation n° 14*, fait, au contraire état d'un cas d'irido-cyclite en poussées subaiguës depuis des années, sur laquelle le traitement classique était sans action, et qui fut améliorée très nettement en quelques mois : malgré une fatigabilité visuelle persistante, la malade lit beaucoup mieux, les nodules iriens ont partiellement régressé ainsi que le tyndall bilatéral qu'elle présentait depuis des mois.

V. — ACTION SUR LES PHENOMENES BIOLOGIQUES

Nous n'avons pas réuni au cours de ces 20 observations suffisamment de renseignements pour conclure à une action de la chloroquine sur les phénomènes biologiques. Certes, nous avons constaté chez des malades en fin de poussée une amélioration de la vitesse de sédimentation et de la formule sanguine (régression de la leucocytose), mais faute d'avoir pratiqué ces examens de façon systématique, il ne nous est pas possible de dire si ces modifications ont été plus rapides ou plus marquées qu'avec les traitements habituels. Il en est de même des modifications électrophorétiques qui s'améliorent habituellement quand le malade va mieux. Il est probable qu'avec l'évolution plus courte des réactions sous traitement par la chloroquine, ou l'évolution plus favorable des malades hors de poussée, les anomalies biologiques seront moins marquées et plus vite régressives. Remarquons d'ailleurs que les deux cas où l'action de la chloroquine a été la plus lente et la moins certaine sont précisément deux cas où l'état général était très altéré, avec hypoprotidémie et anémie (*obs. n° 8 et 15*).

VI. — ACTION SUR LES BACILLES DE HANSEN

Par contre, l'action sur le plan bactériologique nous a semblé indiscutable et très favorable.

Parmi les 20 malades soumis à ce traitement, 10 présentaient encore lorsqu'ils reçurent de la chloroquine, des bacilles sur leurs

frottis (mucus nasal ou prélèvement cutané) ; les uns, encore franchement acido-alcoolo-résistants, en globi, particulièrement abondants chez les nouveaux malades (*obs. n^{os} 1, 4, 17, 18*) ; d'autres étaient déjà franchement granuleux, fragmentés, mal colorés (*obs. n^{os} 2 et 13*). Or, en deux mois et demi à trois mois, deux des nouveaux malades présentaient déjà des modifications d'affinités tinctoriales de leurs bacilles, moins nombreux d'ailleurs (*obs. n^{os} 1 et 17*). Et les frottis des malades (*obs. n^{os} 4, 5, 6 et 13*) devinrent assez vite plus pauvres en bacilles fragmentés et isolés. La négatification des frottis fut ainsi obtenue en moins de trois mois dans un cas où les bacilles étaient déjà légèrement altérés au départ (*obs. n^o 2*), et en cinq à six mois dans deux cas particulièrement bacillifères et encore jamais traités, ce qui est beaucoup plus probant (*obs. n^{os} 1 et 17*). Certains malades ne sont pas encore totalement négatifs, bien que l'amélioration soit très régulière ; ils présentent encore au niveau de certaines plaques plus résistantes ou de cicatrices quelques bacilles altérés dans leur coloration, alors que des frottis en des points voisins restent négatifs, et il est probable qu'ils seront bientôt abacillaires (*obs. n^{os} 5 et 15*).

VII. — ACTION SUR L'HISTOLOGIE

Il serait également intéressant de surveiller l'évolution des lésions sur le plan histologique, en cours de traitement par chloroquine-sulfone, mais nous n'avons pas réuni d'examen de façon suffisamment systématique au cours de ces 20 observations pour en tirer des conclusions ici.

PLACE DE LA CHLOROQUINE PAR RAPPORT AUX MÉDICAMENTS ANTI-HANSENIENS

Ces 20 observations montrent le réel intérêt de l'adjonction de chloroquine au traitement sulfoné :

— *La chloroquine augmente indiscutablement la tolérance aux sulfones* comme en témoignent les observations des nouveaux malades (obs. n^{os} 17, 18, 19 et 20). En effet, chez ces malades, dont deux lépreux certains, et une forme tuberculoïde majeure réactionnelle, qui n'avaient jusque-là reçu aucun traitement, la sulfonothérapie fut établie à dose moyenne dès le premier jour et élevée à la dose maximum en deux à trois semaines chez les adultes, en cinq semaines chez un enfant de quatre ans. Et ceci sans la moindre manifestation d'intolérance. Cette rapidité d'établissement et cette bonne tolérance étaient jusqu'ici inhabituelles. Aucun des nouveaux malades n'a encore eu de réaction, ils se sont tous, au contraire, franchement améliorés et l'un d'eux est déjà négativé.

Tout aussi frappante est l'augmentation de tolérance aux sulfones chez des malades qui en recevaient déjà, et dont certains faisaient des poussées réactionnelles lors des injections (obs. n^{os} 1 et 4, par exemple). Dans tous les cas, la chloroquine a permis de ne pas interrompre la sulfonothérapie, qui fut, au contraire, souvent relevée et mieux tolérée par la suite; si dans quelques cas, au maximum de la réaction, les sulfones furent interrompues durant quelques jours, ce fut en raison de l'anorexie ou de l'anémie, et très vite elles furent réintroduites, à doses presque aussi élevées qu'avant l'interruption et remontées très rapidement sans incident.

— Dans certains cas, plus qu'une meilleure tolérance, il semble y avoir eu *un renforcement de l'action des sulfones par la chloroquine* : (obs. n^{os} 12 à 16). Ces malades recevaient, en effet, une sulfonothérapie à doses correctes, assez bien supportée; et sans changer ce traitement, la seule adjonction de chloroquine a suffi à

déclencher une amélioration beaucoup plus nette, plus rapide, alors que certains étaient stationnaires depuis des mois. Dans ces cas, il est possible d'envisager en plus de ce renforcement de tolérance aux sulfones, *une action propre de la chloroquine*, comme on peut en rencontrer dans d'autres affections (lupus érythémateux, par exemple).

Peut-être y a-t-il dans tous les cas intrication de ces divers mécanismes, mais de toute façon l'intérêt de cette association est net, d'autant plus d'ailleurs qu'elle a été plus précoce dans l'évolution de la maladie.

— La chloroquine qui semble ainsi appelée à devenir plus que les autres adjuvants (tels que vitamines, transfusion, etc...) présente de plus dans les cas jusque-là solidaires de la cortisone un intérêt très grand : dans la plupart des cas, elle a, en effet, permis de relayer ce médicament, et de façon souvent plus satisfaisante, et en tout cas. beaucoup moins dangereuse. Un seul cas a résisté à cette substitution et n'est encore actuellement calmé que par la cortisone (*obs. n° 11*).

INCONVÉNIENTS DE LA CHLOROQUINE

Malgré la réalité des incidents cités par certains auteurs lors de l'administration de fortes doses de chloroquine. (incidents digestifs, nausées, diarrhée, anorexie, ou insomnie, ou prurit et éruptions eczématiformes, ou encore incidents oculaires), il y a eu dans cette série de malades fort peu d'inconvénients sérieux, malgré des doses élevées et prolongées :

a) Quelques malades ont ressenti *un état nauséux avec anorexie* mais qui a cédé à la diminution transitoire des doses, ou à une courte interruption, ou encore au passage à la voie intra-musculaire durant quelques jours (*obs. n^{os} 1, 4, 12 et 15*). Le seul fait de répartir les prises au cours des repas a suffi chez deux d'entre eux à supprimer cet inconvénient. Le malade de l'*observation n^o 19* supporte très bien malgré son jeune âge 100 mg de chloroquine par jour, au prix d'une légère anorexie que, par scrupule, nous rattachons à cette thérapeutique, mais qui est peut-être tout autant imputable à la sulfone; et il faut noter qu'avant d'être malade, c'était déjà, aux dires de sa mère, un enfant très capricieux au point de vue alimentaire.

b) Les quelques *amaigrissements* observés, sérieux, correspondaient à des poussées réactionnelles violentes, et il serait difficile d'incriminer la thérapeutique, d'autant plus que dès la fin des poussées et tout en poursuivant le traitement, il fut habituel de voir remonter le poids.

c) En ce qui concerne l'*insomnie*, les seuls malades qui s'en plaignaient présentaient précisément chaque soir des recrudescentes algiques violentes suffisant à la justifier (*obs. n^{os} 8, 10 et 15*). Le sommeil revint pour deux d'entre eux dès la diminution de leurs douleurs, et seul, le malade de l'*observation n^o 8* s'en plaint encore alors qu'il ne souffre plus mais il faut remarquer qu'il ne prend plus de chloroquine depuis quelques mois, ce qui élimine sa responsabilité, tout au moins exclusive.

d) Nous n'avons pas eu l'impression que ces fortes doses aient altéré la formule sanguine des malades traités :

En effet, si dans plusieurs cas une anémie sérieuse s'est constituée, il faut souligner d'une part que les poussées réactionnelles sévères peuvent, en dehors de tout traitement agressif, en être responsables, au même titre que toute affection grave, et d'autre part que chez ces mêmes malades, la formule sanguine s'est assez rapidement réparée en quelques semaines après la fin de la réaction, et ceci sous l'influence d'une thérapeutique hématopoïétique très limitée, et sans arrêt de la chloroquine dans la plupart des cas (*obs. n^{os} 1 et 3, par exemple*).

Une malade (*obs. n^o 12*) a toujours présenté une formule sanguine médiocre, et déjà, en 1951, son anémie avait fait interrompre les sulfones. Si par précaution, sa chloroquine fut interrompue quelques semaines en raison d'un chiffre de globules rouges inférieur à 3.500.000, c'est cependant plus d'une anémie ferriprive et constitutionnelle qu'il s'agissait, et qui s'est partiellement corrigée sous l'influence de la médication martiale prolongée, et ceci malgré la reprise de la chloroquine.

Enfin, dans le cas du malade de l'observation n^o 15, l'anémie brutale à moins de 3.000.000 d'hématies constatée en cours de poussée réactionnelle, et qui fit par précaution suspendre la thérapeutique, s'est remarquablement réparée malgré la reprise de la chloroquine, dès que le déficit protidique fut corrigé.

Dans le cas de l'enfant de l'observation n^o 3, l'apparition au décours d'une très violente poussée réactionnelle de grosses granulations toxiques dans les polynucléaires, avec anémie modérée et polynucléose, entraîna de réelles inquiétudes et fit temporairement suspendre la thérapeutique, à l'exception des vitamines. En réalité, il s'agissait très vraisemblablement d'altérations tinctoriales des polynucléaires comme on en voit au cours d'affections graves (en dehors de toute thérapeutique), comme la variole ou les pneumonies graves. Et la disparition de ces modifications de façon spontanée quelques jours après la fin de la réaction plaide en faveur de cette hypothèse. Soulignons d'ailleurs, que cet enfant supporte depuis la chloroquine sans incident.

e) Par contre, nous avons observé parmi ces 20 malades, un cas de canitie, pratiquement complète, chez un homme de trente ans (*obs. n^o 15*). Il s'agissait d'ailleurs, d'un malade blond à l'origine, et de carnation très claire. La dépigmentation de ses cheveux, cils et sourcils, et de toute sa pilosité est apparue assez rapidement fin 1957 après deux mois de traitement par la chloroquine à des doses de 600 à 300 mg par jour; une interruption du médicament sembla suivie

d'une ébauche de recoloration de la racine des cheveux, mais la survenue brutale d'une poussée réactionnelle fit reprendre la thérapeutique. Un essai d'adjonction d'acide para-amino-benzoïque resta sans résultat appréciable, et depuis le malade qui supporte bien la thérapeutique par ailleurs, garde sa canitie, tout en s'améliorant régulièrement sur le plan hansénien, ce qui minimise l'inconvénient esthétique dans son esprit.

f) Dans quatre cas, *une cyanose* est apparue après quelques mois de traitement (*obs. n^{os} 2, 4, 5, 13*). Mais si l'apparence est bien celle d'une cyanose des avant-bras et du visage, il semble s'agir, en réalité, beaucoup plus de phénomènes vaso-moteurs, cette teinte bleutée s'exagérant nettement au froid et aux émotions, disparaissant presque complètement au calme. Notons, d'ailleurs, que ces troubles siègent essentiellement aux points où les phénomènes inflammatoires ont été au maximum au cours des poussées réactionnelles. De plus il semble difficile d'en incriminer la seule chloroquine, alors que des troubles analogues ont été signalés chez des tuberculeux traités par les sulfones par exemple, et que tous les malades de cette étude recevaient les deux médicaments. Il s'agit peut-être simplement de l'exagération des phénomènes vaso-moteurs presque constants au niveau des lépromes et des plaques hyperhémisées en cours de poussée, peut-être par atteinte des nervi-vasorum, très vraisemblable au même titre que les autres atteintes nerveuses de ces malades. (Il ne s'agissait pas d'altération de l'hémoglobine.)

Sur le plan pratique, cet inconvénient est d'ailleurs assez mineur, trois des malades ayant une pigmentation ethnique ou acquise rendant cette coloration peu apparente, et dans le quatrième cas le trouble s'amende actuellement de façon spontanée, depuis que la malade est tout à fait stabilisée sur le plan hansénien, (en continuant d'ailleurs, le même traitement).

g) Pour terminer avec les risques de cette thérapeutique, nous évoquerons la possibilité *d'altération du fonctionnement hépatique*. Certains malades ont, en effet, des altérations de leur bilan qui justifient une étude plus approfondie, mais qui semblent très probablement sans rapport avec le traitement (*obs. n^{os} 4, 6, 10, 13, 16*). Les modifications les plus nettes portent d'une part sur les tests de floculation et le rapport Alb/Glob. mais ceci est en accord avec leurs anomalies électrophorétiques et ne saurait surprendre, et d'autre part, des taux assez bas de cholestérol. Mais il faut souligner que parmi eux, deux sont des éthyliques anciens, deux autres sont très probablement porteurs de parasites intestinaux de longue date, et que, par contre,

d'autres malades soumis au même traitement ont un bilan très satisfaisant (*obs. n^{os} 12 ou 14, par exemple*).

Il est donc peu vraisemblable que la chloroquine puisse être incriminée, mais des examens plus fréquents chez les malades suspects seront effectués afin de s'en assurer.

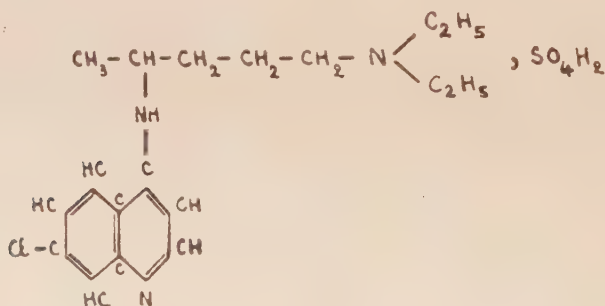
* *

Rappelons enfin qu'aucun incident oculaire n'a été signalé ici.

RAPPEL PHARMACODYNAMIQUE

La CHLOROQUINE, ou sulfate de (diéthylamino - 4' méthyl - 1') butyl amino - 4 - chloro - 7 quinoléine ou 3377 R P est spécialisée en France sous le nom de « NIVAQUINE ».

Elle répond à la formule suivante :



Sa résorption est rapide et son excrétion lente, retardée par les alcalins.

Elle ne colore pas les téguments.

Elle est utilisable :

- par *voie orale* : comprimés à 100 et 300 mg;
- par *voie intra-musculaire* (rigoureuse) : ampoules à 25, 100 et 300 mg;
- par *voie rectale* : suppositoires à 150 et 300 mg.

Mais seules les deux premières voies ont été utilisées ici.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE LA CHLOROQUINE

I. — VOIE D'ADMINISTRATION

La voie orale a été la plus employée chez les 20 malades de cette étude, presque toujours possible et bien tolérée, sous réserve de répartir les prises au cours des repas, de préférence riches en féculents et en sucres.

La voie parentérale nous semble cependant préférable pour les traitements d'attaque, en particulier au début des poussées réactionnelles, ou en cas de troubles digestifs, ou encore lorsque le malade est indocile et que l'absorption est trop incertaine. Mais chaque fois que cela a été possible, au bout de quelques jours l'administration orale lui a été substituée, autant pour des raisons de commodité que pour éviter au malade des injections douloureuses au bout de quelques semaines.

II. — DOSES

DANS LES ÉTATS RÉACTIONNELS

Les doses prescrites au début nous ont semblé un peu faibles et par la suite, les malades ont reçu 500 à 600 mg par jour par voie intramusculaire, et même 700 mg à 1 g durant les trois premiers jours.

Au bout d'un temps variant avec les résultats sur la réaction, de huit à quinze jours, les doses ont presque toujours été ramenées à 500, puis 400 et 300 mg au bout de quelques semaines, habituellement d'ailleurs avec passage à la voie orale.

Un certain seuil semble indispensable, tout au moins en ce qui concerne l'action sur les phénomènes réactionnels, et un certain nombre de malades ont présenté une rechute lorsque la dose d'entretien a été abaissée trop tôt au-dessous de 200 mg.

Le passage à la dose d'entretien, 300 à 200 mg par jour est habituellement possible au bout de quelques semaines à deux mois, lorsque la réaction est totalement terminée.

HORS DES ÉTATS RÉACTIONNELS

Pour hâter l'évolution et améliorer la tolérance aux sulfones, il semble utile d'adjoindre des doses plus modérées, de l'ordre de 300 mg ou même moins, soit d'emblée, soit après avoir réalisé un apport plus élevé, comme dans les cas précédents.

III. — DUREE D'ADMINISTRATION

Elle joue également un rôle important, et après avoir cru possible de diminuer très rapidement les doses de chloroquine, il nous semble actuellement préférable de prolonger le traitement durant des semaines ou même des mois à doses moyennes, de l'ordre de 300 mg par jour. Cependant, certains malades ont eu des résultats excellents avec des doses moindres, et il est probable que des différences individuelles existent, et que le seuil d'efficacité n'est pas le même pour un malade en bon état général avec une électrophorèse et une formule sanguine normale, ou pour un malade sévèrement atteint et fébrile. De plus, les antagonismes déjà signalés, avec les antalgiques par exemple, font que la dose « Optimum » est difficile à fixer, ainsi que la durée.

Cependant, une administration très prolongée, durant des mois, ou comme pour nos premiers malades déjà voisine d'un an, semble d'autant plus souhaitable qu'elle n'a pas présenté d'inconvénients sérieux.

— IV —

Enfin, si un *mode de prescription discontinu* a été envisagé pour les traitements d'entretien, 600 mg per os tous les trois jours, par exemple, il ne semble pas avoir d'intérêt majeur, et a paru suivi dans certains cas de discrètes rechutes réactionnelles. Actuellement, il n'est pratiquement pas utilisé, et les malades prennent leur chloroquine tous les jours, même durant les semaines de repos de la sulfonothérapie.

* *

Il est d'ailleurs probable que l'expérience de nouveaux cas fera modifier ces conceptions actuelles, et qu'un recul plus grand rendra mieux compte des changements à apporter à ce traitement.

CONCLUSIONS

La chloroquine a été associée au traitement sulfoné chez 20 lépreux au Pavillon de Malte de l'Hôpital Saint-Louis, avec un recul actuel de quatre à onze mois.

Dans 18 cas sur 20 au moins, les résultats furent très satisfaisants et quelquefois réellement spectaculaires :

a) Une violente poussée évolutive initiale, aggravée de réactions dès les premières injections de sulfone, fut coupée en quelques jours, et la malade considérablement améliorée en quelques semaines, supporta dès lors la thérapeutique spécifique avec des résultats remarquables (*obs. n° 1*).

— Une seconde malade, qui associait malgré plus de deux ans de traitement anti-hansénien, poussées évolutives et poussées réactionnelles, fut rapidement stabilisée et améliorée après adjonction de chloroquine et put en quelques mois passer au traitement ambulatoire et reprendre une activité normale (*obs. n° 2*).

b) Chez 10 autres malades, des poussées réactionnelles, les unes spontanées, les autres post-grippales, furent traitées avec succès par la chloroquine. La stabilisation fut acquise en quelques jours, parfois en deux semaines, sans qu'il fut nécessaire d'interrompre la sulfonothérapie, et d'autant plus rapidement semble-t-il que la réaction durait depuis moins longtemps. L'action fut sensible à la fois sur les éléments cutanés (rapidement régressifs), sur la température (ramenée à la normale en trois à dix jours), et sur les phénomènes algiques et les névrites (presque toujours influencées favorablement dès le début du traitement) (*obs. nos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 19*). La chloroquine a pu être substituée avec succès à la δ -cortisone dans deux cas en poussées subintrantes qui n'avaient pu s'en passer depuis huit et vingt-deux mois. Cependant, elle ne put arriver à calmer que très

passagèrement une poussée névritique particulièrement intense et rebelle, qui ne fut améliorée ensuite que par la seule δ -cortisone, d'ailleurs difficilement et sous condition d'une administration durable (*obs. n° 11*).

c) En dehors des épisodes réactionnels, l'adjonction de chloroquine au traitement sulfoné a également été favorable : l'amélioration des malades sembla plus franche et plus rapide qu'avec les seules sulfones; les progrès furent à la fois cliniques et bactériologiques : les bacilles de Hansen perdirent en quelques mois leurs affinités tinctoriales initiales pour devenir franchement granuleux, fragmentés, en même temps qu'ils se raréfièrent; plusieurs malades, très bacillifères au départ et jamais traités auparavant, furent ainsi négativés en trois à six mois (*obs. n°s 1, 17*). Cette négativation bactériologique est, en pratique, fort importante, puisqu'elle permet au malade de retrouver sa vie familiale et sociale, tout en poursuivant son traitement.

d) L'association de sulfone et de chloroquine a paru d'autant plus active qu'elle était instituée plus précocement : les malades récemment dépistés et ainsi traités dès le début, semblent s'améliorer beaucoup plus vite que les autres. Instituée d'emblée, l'adjonction de chloroquine a permis d'élever très rapidement les doses de sulfone, et d'atteindre chez plusieurs malades, en trois à six semaines, sans le moindre incident réactionnel les doses quotidiennes de 150 à 200 mg de sulfone-mère (*obs. n°s 17, 18, 20*), ou les doses correspondantes chez un enfant (*obs. n° 19*).

e) La chloroquine fut donnée de façon prolongée, durant des mois, à doses élevées : dose quotidienne initiale de 600 mg, et même dans un cas de 1.000 mg pendant trois jours; dose d'entretien de 400 ou 300 mg, voire même moins, au bout de quelques semaines. Il semble y avoir un seuil d'efficacité, tout au moins dans le traitement des poussées réactionnelles, où des prescriptions inférieures à 200 mg par jour restent souvent inefficaces. La voie orale a été la plus employée, mais la voie intra-musculaire est plus rapide et plus sûre pour le traitement d'attaque.

f) Les inconvénients de cette administration prolongée et à forte dose de chloroquine ont été mineurs, en dehors de quelques nausées et de quelques cas d'anorexie transitoire, cédant à la diminution temporaire des doses, ou au recours à la voie intra-musculaire. Aucun trouble oculaire n'a été signalé: les seuls incidents notables furent un cas de canitie (*obs. n° 15*), et chez plusieurs malades, des phénomènes vaso-moteurs résiduels responsables d'une teinte violacée et cyanotique du visage, à l'origine desquels il est d'ailleurs difficile d'incriminer

exclusivement le médicament. Aucune altération de l'hémogramme imputable à la chloroquine n'a été constatée, et des examens hépatiques en cours, semblent indiquer la bonne tolérance du foie pour ces traitements prolongés.

En résumé, l'intérêt indiscutable de la chloroquine en association avec la sulfonothérapie et sa bonne tolérance habituelle font espérer que son emploi dans la maladie de Hansen contribuera à en faciliter la thérapeutique et à en améliorer le pronostic.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MERKLEN

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. MERKLEN (F.P.), RIOU (M.). — Résultats favorables d'un an d'essai de dérivés vitaminiques K dans la lèpre. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, n° 5, pp. 741-748.)
2. MERKLEN (F.P.), RIOU (M.). — Régression de nodules hanséniens chez un malade traité uniquement par dérivés de la vitamine K. (*Bull. Soc. Franç. Dermat. Syphil.*, 1953, n° 1, pp. 55-56.)
3. HARTER (P.). — Essais de dérivés de la vitamine K dans la maladie de Hansen. (*Thèse*, Paris, 1956.)
4. MERKLEN (F.P.), RIOU (M.). — Essai de la Nivaquine dans le traitement de la lèpre. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, n° 6, pp. 888-895.)
5. MERKLEN (F.P.), RIOU (M.). — Survenue d'une tuberculose pleuro-pulmonaire dans une lèpre lépromateuse au cours du traitement cortisonique d'une réaction lèpreuse. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, n° 6, p. 778.)
6. MERKLEN (F.P.), RIOU (M.). — (*Soc. Franç. Dermat. Syphil.*, 1957, 64, n° 2, p. 139.)
7. MAGARD (H.). — Lèpre et tuberculose. (*Thèse*, Paris, 1955.)
8. GRUPPER (Ch.). — Lupus érythémateux et antipaludiques de synthèse. Expérience personnelle avec la nivaquine. Ses avantages sur la quinacrine. A propos de 36 cas. (*Soc. Franç. Dermat. Syphil.*, in *Presse Médicale*, 1953, 61, 81, p. 1.687.)
9. GRUPPER (Ch.). — Intérêt de l'association nivaquine-acide para-amino-benzoïque. (*Bull. Soc. Franç. Dermat. Syphil.*, 1957, n° 4, p. 343-345.)
10. BEUREY (J.), MOUGEOLLE (J.M.), WATRIN (J.). — A propos d'un cas de lèpre Borderline. (*Bull. Soc. Franç. Dermat. Syphil.*, 1957, n° 4, p. 454.)
11. DAVISON (A.R.). — « A C T H Homeopathic doses and Atebrine ». (*Leprosy Conference in South Africa*, 19-21 oct. 1954, in *Intern Journ. of Lepr.*, 1955.)
12. GONZALES PRENDES (M.A.), VALHUERDI FERNANDEZ (C.), CRUZ BAEZ (R.). — « La atebрина en el tratamiento de la reaccion leprotica ». (*Congrès International de Léprologie*, Rome, 16-18 avril 1956, *Mémoires*, vol. 2, pp. 174 et suiv.)

13. MONTEL (M.L.R.). — (A propos d'un cas d'erythema nodosum leprosum soumis à la nivaquine.) Discussion, séance du 13 nov. 1957. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, n° 6, p. 895.)
 14. GRUPPER (Ch.). — Le lupus érythémateux est-il une toxicodermie? (De l'antipyrine à l'hydralazine.) (*Bull. Soc. Franç. Dermat. Syphil.*, 7 juillet 1955, pp. 336 et suiv.)
 15. GRUPPER (Ch.). — Incidents et accidents des antipaludiques de synthèse dans le traitement du lupus érythémateux. (*V^e Colloque de la Filiale Marseillaise de Dermat. Syphil.*, octobre 1954, p. 168.)
 16. JUSTER (M.E.). — Le lupus érythémateux est-il une toxicodermie ou une inflammation? Les antipaludiques de synthèse considérés comme thérapeutique anti-inflammatoire non spécifique. (*Bull. Soc. Franç. Dermat. Syphil.*, nov. 1955, p. 505.)
 17. JOYEUX (Ch.), SICE (A.). — Lèpre. (*Précis Médicaux*, Masson édit., pp. 443-476.)
-

TABLE DES MATIÈRES

GENERALITES	16
OBSERVATIONS	20
A. — ARRÊT PAR LA CHLOROQUINE DE POUSSÉES ÉVOLUTIVES ET RÉACTIONNELLES INTRIKUÉES	
— Obs. n° 1	20
— Obs. n° 2	22
B. — ARRÊT PAR LA CHLOROQUINE DE VIOLENTES POUSSÉES RÉACTIONNELLES	
1) Réactions à dominance cutanée	24
— Obs. n° 3	24
— Obs. n° 4	27
— Obs. n° 5	29
— Obs. n° 6	30
— Obs. n° 7	32
— Obs. n° 8	33
— Obs. n° 15	36
— Obs. n° 19	36
2) Réactions à dominance névritique	36
— Obs. n° 9	36
— Obs. n° 10	38
— Obs. n° 11	41
C. — UTILITÉ DE LA CHLOROQUINE EN DEHORS DES POUSSÉES	
— Obs. n° 12	44
— Obs. n° 13	46
— Obs. n° 14	48
— Obs. n° 15	50
— Obs. n° 16	53
D. — DÉBUT DE TRAITEMENT SULFONÉ RAPIDE ET BIEN TOLÉRÉ SOUS COUVERT DE CHLOROQUINE	
— Obs. n° 17	54
— Obs. n° 18	55
— Obs. n° 19	57
— Obs. n° 20	58

ANALYSE DES RESULTATS	60
1. ACTION SUR LA TEMPÉRATURE	60
2. ACTION SUR L'ÉTAT CUTANÉ	61
3. ACTION SUR LES PHÉNOMÈNES ALGIQUES	62
4. ACTION SUR L'ÉTAT OCULAIRE	64
5. ACTION SUR LES PHÉNOMÈNES BIOLOGIQUES	64
6. ACTION SUR LES BACILLES DE HANSEN	64
7. ACTION SUR L'HISTOLOGIE	65
 PLACE DE LA CHLOROQUINE PAR RAPPORT AUX MEDICAMENTS ANTI-HANSENIENS	 66
 INCONVENIENTS DE LA CHLOROQUINE	 68
 RAPPEL PHARMACODYNAMIQUE	 72
 MODALITES DE PRESCRIPTION	 73
1. VOIES D'ADMINISTRATION	73
2. DOSES	73
3. DURÉE D'ADMINISTRATION	74
 CONCLUSIONS	 75
 BIBLIOGRAPHIE	 78

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIV^e)
